

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 5 月 25 日 (25.05.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/36386 A1

(51) 国際特許分類: C07D 211/60, 211/62,
213/81, 213/82, 215/12, 233/32, 239/10, 243/08, 277/56,
295/18, 295/20, 317/58, 319/18, 333/20, 333/28, 405/12,
405/14, A61K 31/495, 31/496, A61P 3/10

田貫太郎 (USHIRODA, Kantaro) [JP/JP]; 〒662-0831
兵庫県西宮市丸橋町4-15-425 Hyogo (JP). 岩井清高
(IWAI, Kiyotaka) [JP/JP]; 〒561-0802 大阪府豊中市曾
根東町2-10-4-444 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08065

(74) 代理人: 中村敏夫 (NAKAMURA, Toshio); 〒554-0022
大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株
式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 11 月 15 日 (15.11.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平 11/326751
1999 年 11 月 17 日 (17.11.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬
株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町
2丁目2-8 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

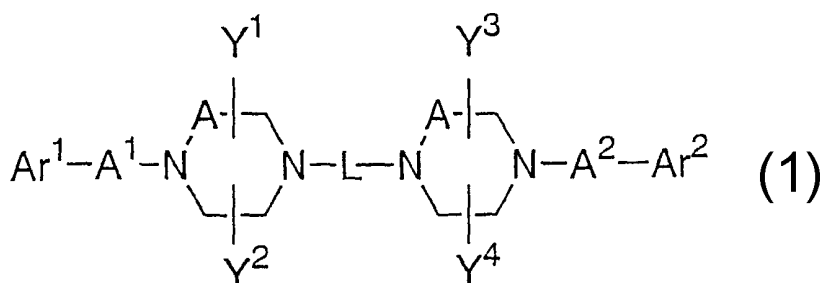
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山口浩史
(YAMAGUCHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒567-0841 大阪府茨
木市桑田町2-1-327 Osaka (JP). 丸田克紀 (MARUTA,
Katsunori) [JP/JP]; 〒662-0831 兵庫県西宮市丸橋町
4-15-109 Hyogo (JP). 永田 龍 (NAGATA, Ryu) [JP/JP];
〒662-0945 兵庫県西宮市川東町6-12 Hyogo (JP). 後

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DIABETIC REMEDY CONTAINING DIPIPERAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ジピペラジン誘導体を含有する糖尿病治療薬



(57) Abstract: A remedy for diabetes which contains a dipiperazine derivative represented by formula (1) or a pharmacologically acceptable salt thereof. [In said formula, Ar¹ and Ar² each represents optionally substituted phenyl, etc.; A¹ and A² each represents optionally substituted alkylene or carbonyl (provided that not both of A¹ and A² are carbonyl); A represents

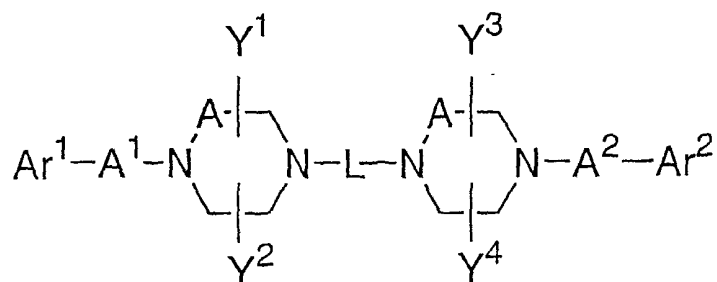
methylene or ethylene; Y¹, Y², Y³, and Y⁴ each represents hydrogen or alkyl; L represents -L³-X¹-L¹-X²-L²-X³-L⁴-; L³ and L⁴ each represents carbonyl or sulfonyl; X¹ and X³ each represents a single bond, NR¹, etc.; R¹ represents hydrogen or alkyl; X² represents a single bond, optionally substituted alkylene, etc.; R², R³, R⁴, and R⁵ each represents hydrogen or alkyl; and L¹ and L² each represents a single bond, alkylene, etc.]

[続葉有]



(57) 要約:

下記式で表されるジピペラジン誘導体又はその薬学上許容される塩を含有する糖尿病治療薬。



[式中、 Ar^1 及び Ar^2 は置換されてもよいフェニル等、 A^1 及び A^2 は置換されてもよいアルキレン又はカルボニル（但し、 A^1 と A^2 は共にカルボニルではない。）、 A はメチレン又はエチレン、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 は水素原子又はアルキル、 L は $-\text{L}^3-\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-\text{L}^2-\text{X}^3-\text{L}^4-$ 、 L^3 及び L^4 はカルボニル又はスルホニル、 X^1 及び X^3 は単結合、 NR^1 等、 R^1 は水素原子又はアルキル、 X^2 は単結合、置換されてもよいアルキレン等、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は水素原子又はアルキル、 L^1 及び L^2 は単結合、アルキレン等、を表す。]

明 細 書

ジピペラジン誘導体を含む糖尿病治療薬

5 技術分野

本発明は、血糖降下剤等の医薬として有用なジピペラジン誘導体に関する。

背景技術

近年、食生活の欧米化や社会的ストレスの増加などにより、糖尿病患者の増加が著しい。糖尿病は慢性的な高血糖を主徴とする疾患であり、インスリンの欠乏、あるいはその作用を阻害する因子の過剰により発症する。すなわち、糖尿病はインスリン作用の絶対的または相対的な不足により特徴づけられる。臨床的には、糖尿病はインスリン依存型糖尿病（IDDM）とインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）に分別される。

糖尿病の治療は、はじめに運動療法や食事療法が行われるが、これらの療法によっても血糖降下が不十分な場合、薬物療法が行われる。経口糖尿病治療剤としてスルホニルウレア剤（SU剤）が多用されている。しかし、その作用が膵臓におけるインスリン分泌促進作用であることから、副作用として低血糖を引き起こすことが知られている。また、SU剤の多用は膵臓の疲弊による二次無効を引き起こす。近年、再評価されているビッグアニド剤は、末梢組織のインスリン感受性改善薬として良好な血糖コントロールが可能である。しかし、副作用として乳酸アシドーシスを発症することが知られている。また、最近見出されたチアゾリジンジオン系糖尿病治療薬（「糖尿病2」：日本臨床、第725巻、125-145頁（平成9年））は末梢のインスリン抵抗性改善効果を有し、良好な血糖コントロールが可能である。ところが、副作用として重篤な肝臓障害等が報告され、安全性面に問題がある。

従って、良好な血糖コントロールが可能である糖尿病治療剤が切望されている。

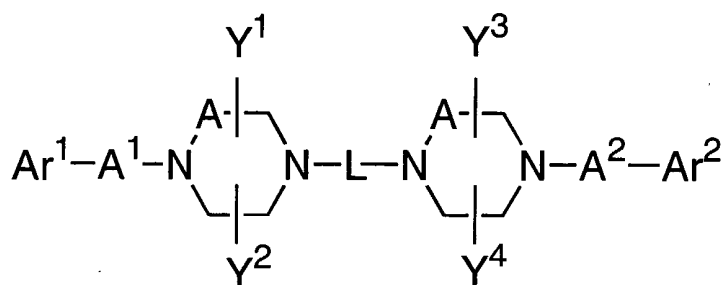
25 発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、インスリン抵抗性を改善するために有用な糖尿病治療剤を供給することにある。

本発明者らは、鋭意研究した結果、ジピペラジン誘導体がインスリン抵抗性を改善することにより、高血糖状態を改善し、糖尿病治療に対して有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下のとおりである。

5 [1] 式1：



[式中、Ar¹およびAr²は、各々、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基または置換されてもよいヘテロシクリル基を表す。

A¹およびA²は、各々、置換されてもよいアルキレン基またはカルボニル基を表す。ただし、A¹およびA²は同時にカルボニル基を表すことはない。

Aは、メチレン基またはジメチレン基を表す。

Y¹、Y²、Y³およびY⁴は、各々、水素原子またはアルキル基を表す。

Lは、式：-L³-X¹-L¹-X²-L²-X³-L⁴-で表される基を表す。

L³およびL⁴は、各々、カルボニル基またはスルホニル基を表す。

15 X¹およびX³は、各々、単結合、NR¹基または酸素原子を表す。ただし、L³またはL⁴がスルホニル基を表すとき、それぞれ、X¹またはX³は、酸素原子を表すことはない。

R¹は水素原子またはアルキル基を表す。

20 X²は単結合、置換されてもよいアルキレン基、置換されてもよいヘテロアリレン基、置換されてもよいフェニレン基、置換されてもよいシクロアルキリデン基、置換されてもよいシクロアルキレン基、置換されてもよい2価の脂肪族複素環基、置換されてもよいビニレン基、エチニレン基、硫黄原子、酸素原子または式：-N(R²)-C(=O)-、-N(R³)-C(=O)-N(R⁴)-、-N(R²)-C(=O)-

) -O-, -O-C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)-, もしくは -N[-C(=O)-R⁵]- で表される基を表す。

R²、R³、R⁴およびR⁵は、各々、水素原子またはアルキル基を表す。

L¹およびL²は、各々、単結合、アルキレン基、ビニレン基または置換されてもよいフェニレン基を表す。

ただし、X²が単結合、置換されてもよいビニレン基、エチニレン基、硫黄原子、酸素原子または式：-N(R²)-C(=O)-, -N(R³)-C(=O)-N(R⁴)-, -N(R²)-C(=O)-O-, -O-C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=O)-, もしくは -N[-C(=O)-R⁵]- で表される基であるときにL¹またはL²が単結合となることはない。また、L¹またはL²がビニレン基である場合、それぞれX¹またはX³は単結合である。]

で表されるジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩を含有する糖尿病治療薬。

[2] A¹およびA²が、ともにメチレン基である[1]記載の糖尿病治療薬。

15 [3] Ar¹およびAr²が置換フェニル基である[1]または[2]記載の糖尿病治療薬。

[4] Ar¹およびAr²がパラ置換フェニル基である[1]~[3]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

20 [5] Ar¹およびAr²の置換基が、各々、ハロゲン原子、アルキル基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基である[1]~[4]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

[6] Lにおいて、X¹からX³につながる最短の原子鎖の原子の総和が1~7である[1]~[5]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

25 [7] -X¹-L¹-X²-L²-X³-がアミノ-1, 4-フェニレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

[8] -X¹-L¹-X²-L²-X³-が置換アルキレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

[9] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1, 1-ジメチル-1, 2-ジメチレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

[10] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1, 2-シクロペンチレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

5 [11] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1, 3-ジメチレン-(2-オキソ-1, 3-イミダゾリジン)基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

[12] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1-アルコキシカルボニルエチル-1, 3-トリメチレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

10 [13] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1-アルコキシカルボニルエチル-1, 2-ジメチレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

[14] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が3-ジアルキルアミノカルボニル-1, 5-ペンタメチレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

[15] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が2, 2-ジメチル-1, 3-トリメチレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

15 [16] L^3 または L^4 の一方がカルボニル基、他方がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がメチレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

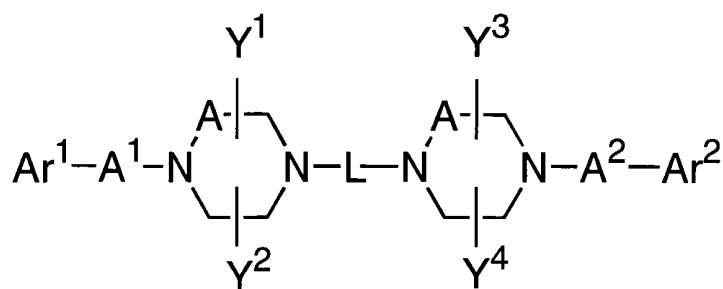
20 [17] L^3 または L^4 の一方がカルボニル基、他方がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がフェニレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

[18] L^3 および L^4 がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がジメチレン基である[1]~[6]のいずれか記載の糖尿病治療薬。

[19] L^3 がカルボニル基であり、 L^4 がスルホニル基である[7]記載の糖尿病治療薬。

25 [20] L^3 および L^4 がスルホニル基である[15]記載の糖尿病治療薬。

[21] 式:



〔式中、 Ar^1 および Ar^2 は、各々、置換フェニル基、置換されてもよいナフチル基または置換されてもよいヘテロシクリル基を表す。

A^1 および A^2 は、各々、置換されてもよいアルキレン基またはカルボニル基を表す。ただし、 A^1 および A^2 は同時にカルボニル基を表すことはない。

A は、メチレン基またはジメチレン基を表す。

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、各々、水素原子またはアルキル基を表す。

L は、式： $-L^3-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-L^4-$ で表される基を表す。

L^3 および L^4 は、各々、カルボニル基またはスルホニル基を表す。

X^1 および X^3 は、各々、単結合、 NR^1 基または酸素原子を表す。ただし、 L^3 または L^4 がスルホニル基を表すとき、それぞれ、 X^1 または X^3 は、酸素原子を表すことはない。

R^1 は水素原子またはアルキル基を表す。

X^2 は単結合、置換されてもよいアルキレン基、置換されてもよいヘテロアリレン基、置換されてもよいフェニレン基、置換されてもよいシクロアルキリデン基、置換されてもよいシクロアルキレン基、置換されてもよい2価の脂肪族複素環基、置換されてもよいビニレン基、エチニレン基、硫黄原子、酸素原子または式： $-N(R^2)-C(=O)-$ 、 $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^2)-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、もしくは
 $-N[-C(=O)-R^5]-$ で表される基を表す。

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、各々、水素原子またはアルキル基を表す。

L^1 および L^2 は、各々、単結合、アルキレン基、ビニレン基または置換されてもよいフェニレン基を表す。

ただし、(1) L^3 および L^4 がカルボニル基を表し、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がアルキレン基を表す場合、該アルキレン基は、炭素数3～6を有するか、または水酸基以外の置換基で置換されており、(2) X^2 が単結合、置換されてもよいビニレン基、エチニレン基、硫黄原子、酸素原子または式： $-N(R^2)-C(=O)-$ 、 $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^2)-C(=O)-O-$ 、 $O-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、もしくは $-N[-C(=O)-R^5]-$ で表される基であるときに L^1 または L^2 が単結合となることはなく、または(3) L^1 または L^2 がビニレン基である場合、それぞれ X^1 または X^3 は単結合である。]

10 で表されるジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[22] A^1 および A^2 が、ともにメチレン基である[21]記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[23] Ar^1 および Ar^2 が置換フェニル基である[21]または[22]記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

15 [24] Ar^1 および Ar^2 がパラ置換フェニル基である[21]～[23]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[25] Ar^1 および Ar^2 の置換基が、各々、ハロゲン原子、アルキル基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基である[21]～[24]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

20 [26] Lにおいて、 X^1 から X^3 につながる最短の原子鎖の原子の総和が1～7である[21]～[25]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[27] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がアミノ-1,4-フェニレン基である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

25 [28] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が置換アルキレン基である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[29] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1,1-ジメチル-1,2-ジメチレン基

である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[30] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1, 2-シクロペンチレン基である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

- 5 [31] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1, 3-ジメチレン-(2-オキソ-1, 3-イミダゾリジン)基である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[32] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1-アルコキシカルボニルエチル-1, 3-トリメチレン基である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体または

- 10 その薬学上許容される塩。

[33] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1-アルコキシカルボニルエチル-1, 2-ジメチレン基である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[34] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が3-ジアルキルアミノカルボニル-1, 5-

- 15 -ペンタメチレン基である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[35] $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が2, 2-ジメチル-1, 3-トリメチレン基である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

- 20 [36] L^3 または L^4 の一方がカルボニル基、他方がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がメチレン基である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[37] L^3 または L^4 の一方がカルボニル基、他方がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がフェニレン基である[21]～[26]のいずれか記載のジピ

- 25 ペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[38] L^3 および L^4 がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がジメチレン基である[21]～[26]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬

学上許容される塩。

[39] L^3 がカルボニル基であり、 L^4 がスルホニル基である[27]記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[40] L^3 および L^4 がスルホニル基である[35]記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

[41] [1]～[20]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩の、糖尿病治療剤の製造における使用。

[42] [1]～[20]のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩の治療上有効な量を投与することからなる、患者における糖尿病を治療する方法。

置換されてもよいヘテロシクリル基の、「ヘテロシクリル基」としては、例えば1から3個の窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を含有する5～7員の単環もしくはそれらの単環とベンゼン環の縮合した2環のヘテロシクリル基が挙げられる。

具体的にはピリジル、ピラジル、ピリダジニル、イソチアゾリル、ピロリル、フリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チオフェニル、ピラジニル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾロン-1-イル、オキサジアゾリル、トリアゾリノン-イル、ピラニル等の単環のヘテロシクリル基、並びに、インドリル、クロメニル、キノリル、イソキノリル、キノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1,3-ベンゾジオキサリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル等の2環のヘテロシクリル基等が挙げられる。

置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基、置換されてもよいヘテロシクリル基、置換されてもよいヘテロアリレン基、および置換されてもよいフェニレン基における「置換基」としては、例えば下記の置換基が挙げられ、これらの任意の1または複数の置換基で置換してもよい。

置換基：水酸基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、スルファモイル基、アルカノイル基、アルカノイルオキシ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニル基、アルキルチオ基、ウレイド基、ハロゲン置換アルキル基、ハロゲン置換アルコキシ基、アルキル置換カルバモイル基等（なお、これらの置換基は、ここに記載の他の置換基によって置換されてもよい）。好ましい「置換基」の例としては、ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン置換アルキル基およびハロゲン置換アルコキシ基、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、アルキル置換カルバモイル基等が挙げられる。

- 10 アルキレン基としては、例えば、炭素原子数 1 ～ 6 の直鎖状または分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。具体的には、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、ジメチルメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、1, 3-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-エチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン等が挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

- 20 ハロゲン置換アルキル基およびハロゲン置換アルコキシ基とは、それぞれ 1 または複数のハロゲン原子が置換したアルキル基およびアルコキシ基を意味し、好ましい例としては、それぞれ例えばトリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

- 25 アルキル基としては、例えば炭素数 1 ～ 6 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基が挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-ブチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

アルコキシ基としては、例えば炭素数 1 ～ 6 の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルコキ

シ基が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、2-メチルプロポキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、ペントキシ、3-メチルブトキシ、ヘキソキシ、4-メチルペントキシ等が挙げられる。

アルカノイル基としては、例えば炭素数1~6の直鎖状もしくは分岐鎖状のアルカノイル基が挙げられ、具体例としてはホルミル、アセチル、プロパノイル、n-ブタノイル及びピバロイルが挙げられる。

アルキル置換カルバモイル基としては、具体的にはエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等のモノ-もしくはジ-アルキルカルバモイルが挙げられる。

A¹およびA²における置換されてもよいアルキレン基の「置換基」としては、例えば、アルコキシカルボニル基、モノアルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、カルバモイル基等が挙げられる。

置換されてもよいシクロアルキリデン基、および置換されてもよいシクロアルキレン基の「置換基」としては、例えば、水酸基、アルコキシ基、オキソ基等が挙げられる。

X²における置換されてもよいアルキレン基の「置換基」としては、例えば、炭素数1から4の置換アルキル基（例えば、置換メチル、置換2-エチル、置換3-プロピル、置換3-ブチル、置換4-ブチル等が挙げられる。）、炭素数1から4のアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブトキシ等が挙げられる。）、炭素数1から4のアルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ等が挙げられる。）、シアノ基、カルボキシ基、炭素数1から4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基（例えば炭素数1から6のアルキル基で置換されたアミノカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えばメチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、2-プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。）、ジアルキルアミノカルボニル基（例えば、同一または異なる炭素数1から6のアルキル基で置換されたアミノカルボニル基が挙げられ、具体的には、ジメチルアミ

ノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジプロ
ピルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル、ジ-2-プロピルアミノ
カルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、ジヘキシル
アミノカルボニル等が挙げられる。また、ジアルキル基が互いに結合し、あるいは酸素
5 素原子を挟んで結合し炭素数2から6の飽和ヘテロ環を形成しても良い。飽和ヘテロ
環としては、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-モルフォリニル等が挙げられ、
そのようなジアルキルアミノカルボニル基としては1-ピロリジニルカルボニル、
1-ピペリジニルカルボニル、1-モルフォリニルカルボニル等が挙げられる。)。
、アミノ基、アルキルアミノ基、置換アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基 (ジアル
10 キル基が互いに結合し、あるいは酸素原子を挟んで結合し炭素数2から6の飽和ヘ
テロ環を形成しても良い。飽和ヘテロ環としては、1-ピロリジニル、1-ピペリジ
ニル、1-モルフォリニル等が挙げられる。)、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、炭
素数1から4のアルコキシイミノ基、炭素数1から4の置換アルコキシイミノ基が挙
げられる。炭素数1から4の置換アルコキシイミノ基の置換基としては炭素数1から
15 4のアルコキシカルボニル基、カルボキシル基等が挙げられる。置換アルキルアミノ
基の置換基としては炭素数1から4のアルコキシカルボニル基、カルボキシル基等が
挙げられる。

炭素数1から4の置換アルキル基 (例えば、置換メチル、置換エチル、置換3-
プロピル、置換4-ブチル等が挙げられる。)の置換基としては、炭素数1から
20 4のアルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブトキシ
等が挙げられる。)、水酸基、炭素数1から4のアルカノイルオキシ基 (例えば、
ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ等が
挙げられる。)、シアノ基、カルボキシ基、炭素数1から4のアルコキシカルボ
25 ニル基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基 (例えば炭素数1から6
のアルキル基で置換されたアミノカルボニル基が挙げられ、具体的には、例えば
メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、
2-プロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカル

ボニル、ヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。)、ジアルキルアミノカルボニル基(例えば、同一または異なる炭素数1から6のアルキル基で置換されたアミノカルボニル基が挙げられ、具体的には、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、メチルプロピルアミノカルボニル、ジ-2-プロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニル等が挙げられる。また、ジアルキル基が互いに結合し、あるいは酸素原子を挟んで結合し炭素数2から6の飽和ヘテロ環を形成しても良い。飽和ヘテロ環としては、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-モルフォリニル等が挙げられ、そのようなジアルキルアミノカルボニル基としては1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、1-モルフォリニルカルボニル等が挙げられる。)、アミノ基、アルキルアミノ基、置換アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基(ジアルキル基が互いに結合し、あるいは酸素原子を挟んで結合し炭素数2から6の飽和ヘテロ環を形成しても良い。飽和ヘテロ環としては、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-モルフォリニル等が挙げられる。)、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、炭素数1から4のアルコキシイミノ基、炭素数1から4の置換アルコキシイミノ基が挙げられる。炭素数1から4の置換アルコキシイミノ基の置換基としては炭素数1から4のアルコキシカルボニル基、カルボキシル基等が挙げられる。置換アルキルアミノ基の置換基としては炭素数1から4のアルコキシカルボニル基、カルボキシル基等が挙げられる。

置換されてもよいビニレン基の「置換基」としては、例えばアルキル基、ハロゲン原子等が挙げられる。ビニレン基としてはシス-またはトランス-ビニレン基が挙げられる。

ナフチル基としては1-ナフチル基、2-ナフチル基が挙げられる。

フェニレン基としては1,2-フェニレン基、1,3-フェニレン基、1,4-フェニレン基が挙げられる。

ヘテロアリレン基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれ

るヘテロ原子1～2個を含有する単環の5～6員ヘテロアリレン基が挙げられる。具体的にはピリジン-ジイル、ピラジン-ジイル、ピリミジン-ジイル等のヘテロ原子として1～2個の窒素原子のみを含有する単環の6員環ヘテロアリレン、並びに、イソチアゾール-ジイル、ピロール-ジイル、フラン-ジイル、チオフェン-ジイル、
5 チアゾール-ジイル、イミダゾール-ジイル、チアジアゾール-ジイル、ピラゾール-ジイル、オキサゾール-ジイル、イソオキサゾール-ジイル、イミダゾロン-ジイル、オキサジアゾール-ジイル等の単環の5員環ヘテロアリレン基等が挙げられる。

2価の脂肪族複素環基としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員環または6員環の
10 2価の脂肪族複素環基等が挙げられる。2価の5員環脂肪族複素環基の具体例としては、例えばピロリジン-ジイル、ピロリン-ジイル、イミダゾリジン-ジイル、ピラゾリジン-ジイル、テトラヒドロフラン-ジイル、テトラヒドロチオフェン-ジイル、ジオキソラン-ジイル等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1または2個の原子を含む2価の5員環脂肪族複素環基が挙げ
15 られる。2価の6員環脂肪族複素環基として具体的には、例えばピペリジン-ジイル、ピペラジン-ジイル、モルホリン-ジイル、テトラヒドロピラン-ジイル、ジオキサン-ジイル等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から独立して任意に選択される1または2個の原子を含む2価の6員環脂肪族複素環基が挙げられる。

置換されてもよい2価の脂肪族複素環基の「置換基」としては、例えばアルキル基
20 、オキソ基等が挙げられる。

シクロアルキリデン基としては、例えばシクロプロピリデン基、シクロブチリデン基、シクロペンチリデン基、シクロヘキシリデン基などの炭素原子数3～6のシクロアルキリデン基が挙げられる。

シクロアルキレン基としては、例えばシクロプロピレン基、シクロブチレン基、1
25 , 2-シクロペンチレン基、1, 3-シクロペンチレン基、1, 2-シクロヘキシレン基、1, 2-シクロヘキシレン基、1, 3-シクロヘキシレン基、1, 4-シクロヘキシレン基などの炭素原子数3～6のシクロアルキレン基が挙げられる。

本明細書において、ここに説明した基（例えばアルキル、アルカノイル、アルコキシ等）が他の基の一部を構成する場合、それぞれここに挙げた基と同様な例を挙げることができる。

5 本発明化合物が、一あるいは複数の不斉中心を有する場合がある。本発明には、純粋な光学異性体、部分的に精製されている光学異性体、ラセミ混合物、および純粋なジアステレオマー、部分的に精製されているジアステレオマー、これらの混合物等のすべてが含まれる。

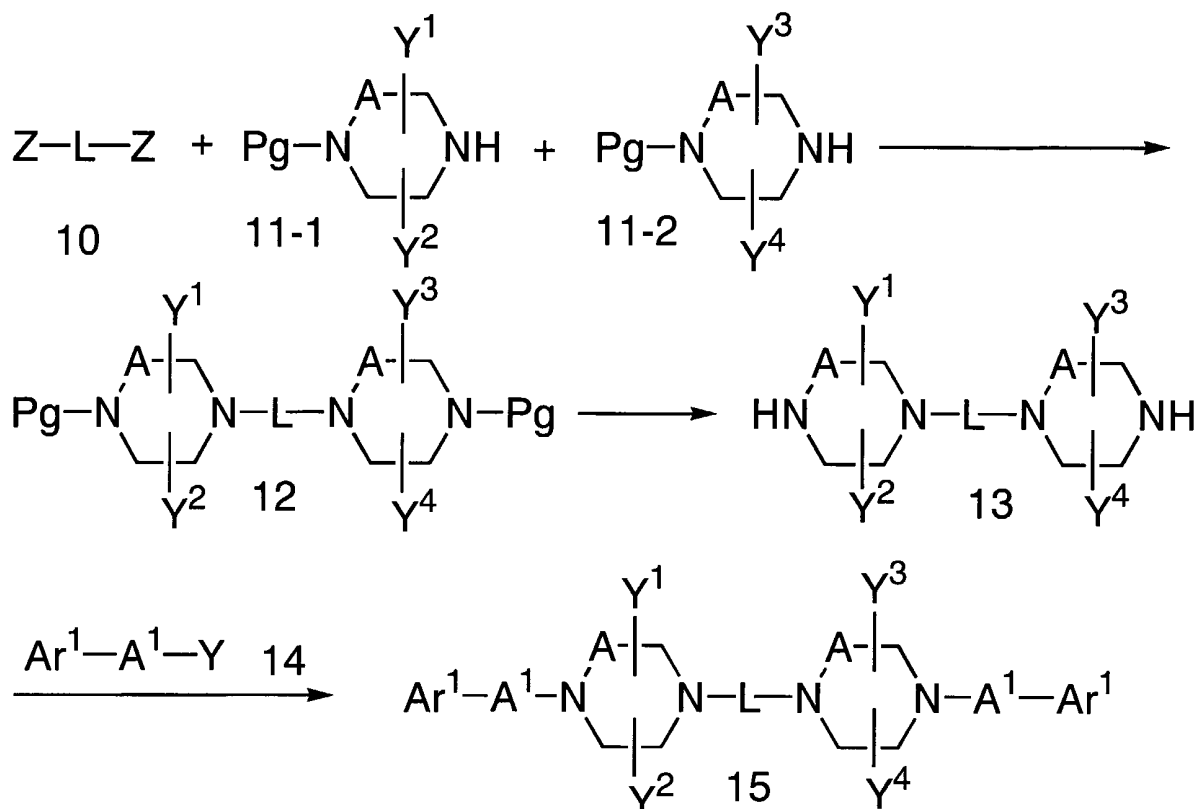
本発明化合物の薬学上許容される塩としては、例えば酸付加塩が挙げられる。酸付加塩としては、具体的には、例えば塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、
10 、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

式1のジピペラジン誘導体は、血糖降下剤として使用でき、例えば、糖尿病治療剤として有用である。

前記式1のジピペラジン誘導体は、例えば以下の製造方法に従って製造することができる。（ただし、 L^3 と L^4 はともにカルボニル基を表す。）
15

Ar^1-A^1 と Ar^2-A^2 とが等価である場合：

製造法（1）



(式中、 Ar^1 、 A^1 、 L 、 A 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は前記式1の場合と同じ意味を表す。 Y は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。 Z は水酸基または塩素原子を表す。 Pg は保護基を表す。)

式10において Z が水酸基である化合物と式11-1および11-2の化合物を脱水縮合剤の存在下で縮合させることによって式12の化合物を得る。ここでの縮合反応は、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン(THF)またはジメチルホルムアミド(DMF)等の有機溶媒中で行うことができる。

10 反応温度としては -10°C から 60°C の範囲が挙げられる。脱水縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどが挙げられ、反応助剤とともに用いられる。反応助剤としては例えばN-ヒドロキシベンズトリアゾール、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン等が挙げられる。また、脱水縮合剤として例えばN,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリドを例えばトリエチルアミンの様な有機塩

15

基と組み合わせて用いることもできる。

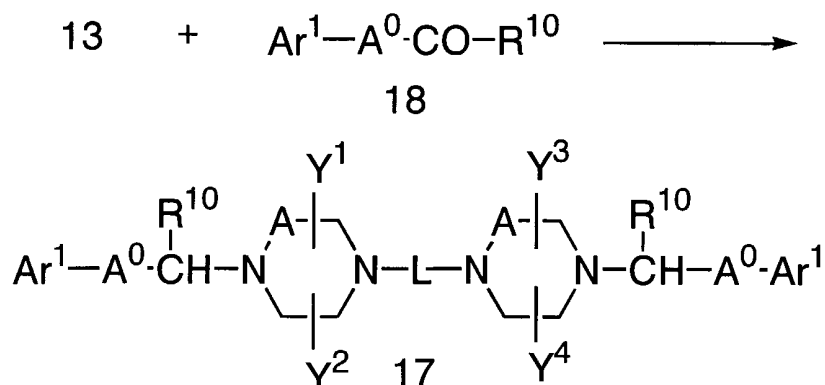
式 1 0 において Z が塩素原子である場合、式 1 1 - 1 および 1 1 - 2 の化合物を例えばトリエチルアミンの様な有機塩基の存在下式 1 0 の化合物と縮合させ式 1 2 の化合物に導くことができる。縮合反応は、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、THF またはジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で行うことができる。反応温度としては - 1 0 °C から 6 0 °C の範囲が挙げられる。

式中 P g で表される保護基としては、通常用いられる各種の保護基を用いることが可能であるが、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンシルホニル、メタンスルホニル等が挙げられる。続いて、保護基 P g を除去することにより式 1 3 の化合物を得る。保護基の除去は一般的な方法(例えば、T.W.Greene and P. G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。

式 1 3 のピペラジン誘導体を、塩基の存在下、式 1 4 の化合物と反応させることで、式 1 5 の化合物を製造することができる。反応は、常法のN-アルキル化反応の条件に従って実施することができる。具体的には、塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリ金属アミド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミンなどの有機塩基等が挙げられる。塩基の使用量としては、例えば、式 1 3 の誘導体に対して 2 ~ 1 0 当量が挙げられ、好ましくは 3 ~ 5 当量が挙げられるが、ただし、式 1 3 の化合物が塩酸塩等の塩である場合は、その塩の当量分だけ、塩基を過剰に加える必要がある。式 1 4 の化合物の使用量としては、例えば、式 1 3 の誘導体に対して 2 ~ 6 当量が挙げられ、好ましくは 2 . 2 ~ 2 当量が挙げられる。反応溶媒としては、例えば、THF、DMF等の不活性有機溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、0 °C ~ 反応溶媒の沸点が挙げられ、好ましくは室温 ~ 8 0 °C の範囲が挙

げられる。

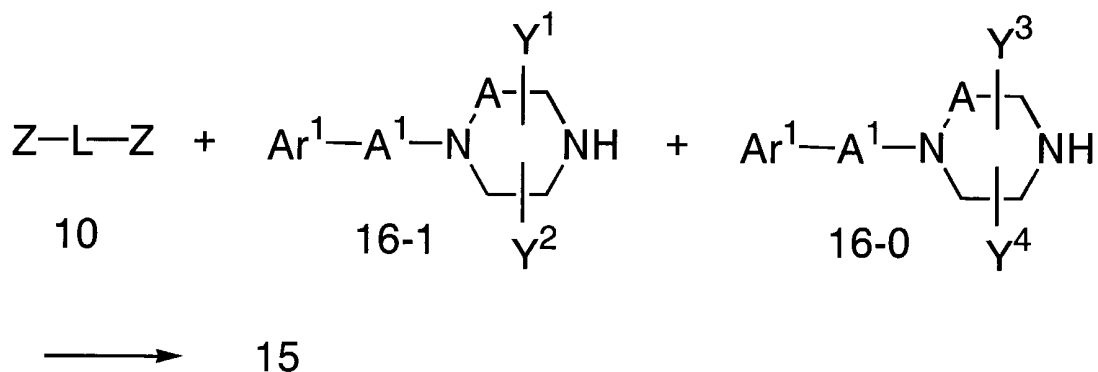
製造法 (2)



(式中、 Ar^1 、 L 、 A 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は前記式1の場合と同じ意味を表す。 R^{10} は水素原子又はアルキル基を表し、式： $-\text{A}^0-\text{C}(\text{R}^{10})\text{H}-$ で表される基は前記式1の A^1 がアルキレン基である場合に相当する。)

本発明化合物に含まれる式 17 の化合物は、前記式 13 の化合物と式 18 のアルデヒド化合物またはケトン化合物を用いて、水素化ホウ素ナトリウムや水素化シアノホウ素ナトリウムなどの存在下メタノールなどのアルコール溶媒中、室温で行う還元的アミノ化反応あるいは水素化アセトキシホウ素ナトリウムとジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素中、室温で行う還元的アミノ化反応によっても合成することができる。

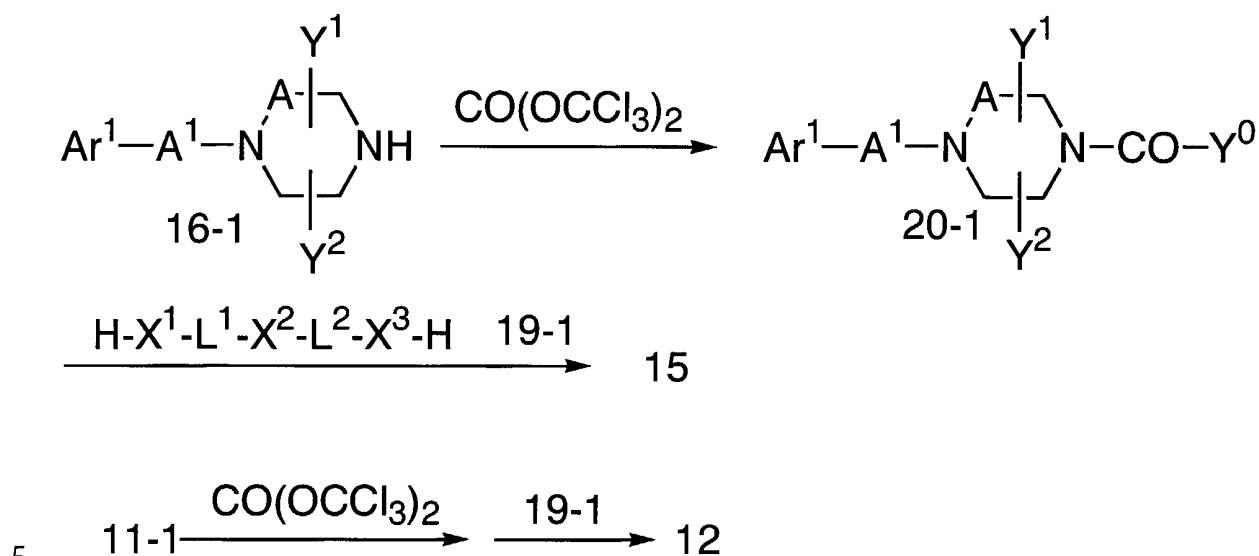
製造法 (3)



15 (式中、L、Ar¹、A¹、A、Y¹、Y²、Y³およびY⁴は前記式1の場合と同じ意味を表す。Zは水酸基または塩素原子を表す。)

本発明化合物 15 は式 10 の化合物と式 16-1 および 16-0 のピペラジン誘導体を前述の化合物 10、11-1、11-2 との縮合反応と同様の条件で縮合させることによって合成することができる。

製造法 (4)



(式中、 Ar^1 、 A^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 L^1 、 L^2 、 A 、 Y^1 および Y^2 は前記式 1 の場合と同じ意味を表す。但し、 X^1 または X^3 が単結合である場合を除く。又、上記化合物 12 および 15 においては、 L がオキサリル基又はカルボニル基である場合を除く。 Y^0 は塩素原子または --O--CCl_3 を表す。)

- 10 X^1 および X^3 が NR^1 または酸素原子であるとき、式 16-1 のピペラジン誘導体にヘキサクロロジメチルカルボナート（トリフォスゲン）を作用させて式 20-1 の活性中間体を生成させ、続いて、式 19-1 の化合物と塩基の存在下反応させることで式 15 の本発明化合物を得るか、または式 11-1 の化合物にヘキサクロロジメチルカルボナート（トリフォスゲン）を作用させて続いて式 19-1 の化合物と塩基の
- 15 存在下反応させることで式 12 の保護されたピペラジン誘導体を得ることができる。

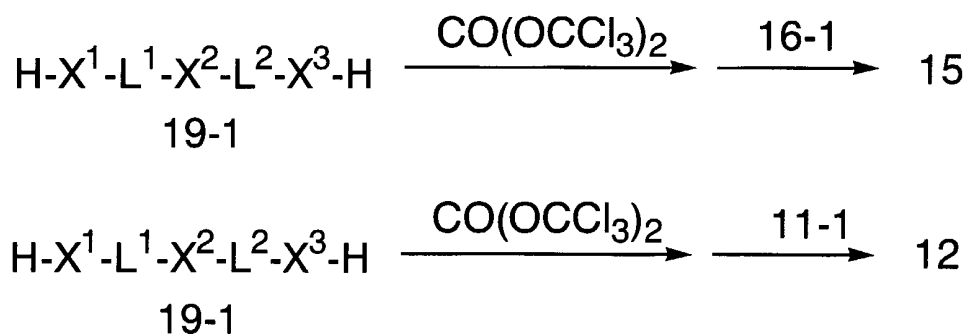
塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリアミド、カリウム t -ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミンなどの有機塩基等が挙げられる。

式 1 6 - 1 の化合物又は式 1 1 - 1 の化合物とヘキサクロロジメチルカルボナート（トリフォスゲン）との反応及びそれに続く式 1 9 - 1 の化合物との反応の反応溶媒としては、例えば、THF、DMF等の不活性有機溶媒等が挙げられる。ヘキサクロロジメチルカルボナート（トリフォスゲン）との反応の反応温度としては、例えば、
 5 0℃～室温の範囲があげれる。式 1 9 - 1 の化合物との反応の反応温度としては0℃～反応溶媒の沸点が挙げられ、好ましくは室温～80℃の範囲が挙げられる。

式 1 2 の保護されたピペラジン誘導体からは前述の方法によって発明化合物に導くことができる。

上記は、式 1 6 - 1 と 1 6 - 0、および 1 1 - 1 と 1 1 - 2 の化合物が等価の場合
 10 を示したが、等価でない場合も同様に製造できる。

製造法（5）



（式中、X¹、X²、X³、L¹およびL²は前記式 1 の場合と同じ意味を表す。但し、X¹またはX³が単結合である場合を除く。又、上記化合物 1 2 および 1 5 において
 15 は、Lがオキサリル基又はカルボニル基である場合を除く。）

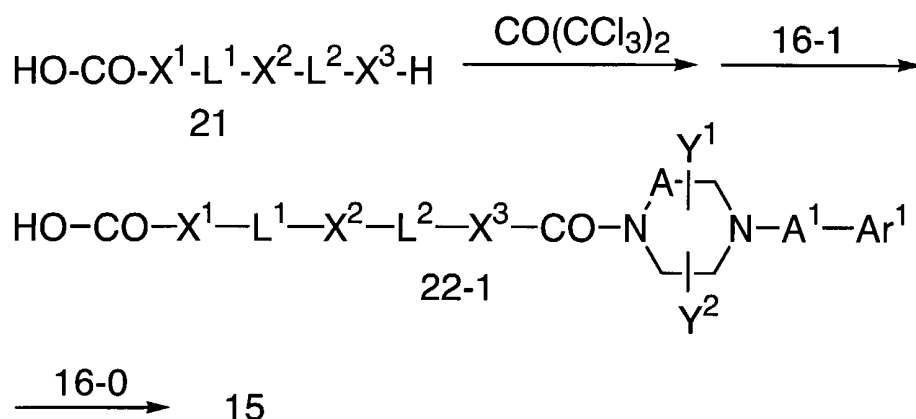
X¹およびX³がNR¹または酸素原子であるとき、式 1 9 - 1 の化合物にヘキサクロロジメチルカルボナート（トリフォスゲン）を作用させて式Y⁰-CO-X¹-L¹-X²-L²-X³-CO-Y⁰（Y⁰は前記と同じ意味を表す）で表される活性中間体を生成させた後、続いて、塩基の存在下で式 1 6 - 1 の化合物と反応させることで式
 20 1 5 の発明化合物を得るか、または塩基の存在下で活性中間体を式 1 1 - 1 の化合物と反応させることで式 1 2 の保護されたピペラジン誘導体を得ることができる。

塩基としては前記製造法（4）の場合と同様な例を挙げることができる。

式 1 9 - 1 の化合物とヘキサクロロジメチルカルボナート（トリフオスゲン）との反応の反応溶媒としては、例えば、THF、DMF等の不活性有機溶媒等が挙げられ、反応温度としては、例えば、0℃～室温の範囲があげられる。

上記は、式 1 6 - 1 と 1 6 - 0、および 1 1 - 1 と 1 1 - 2 の化合物が等価の場合
5 を示したが、等価でない場合も同様に製造できる。

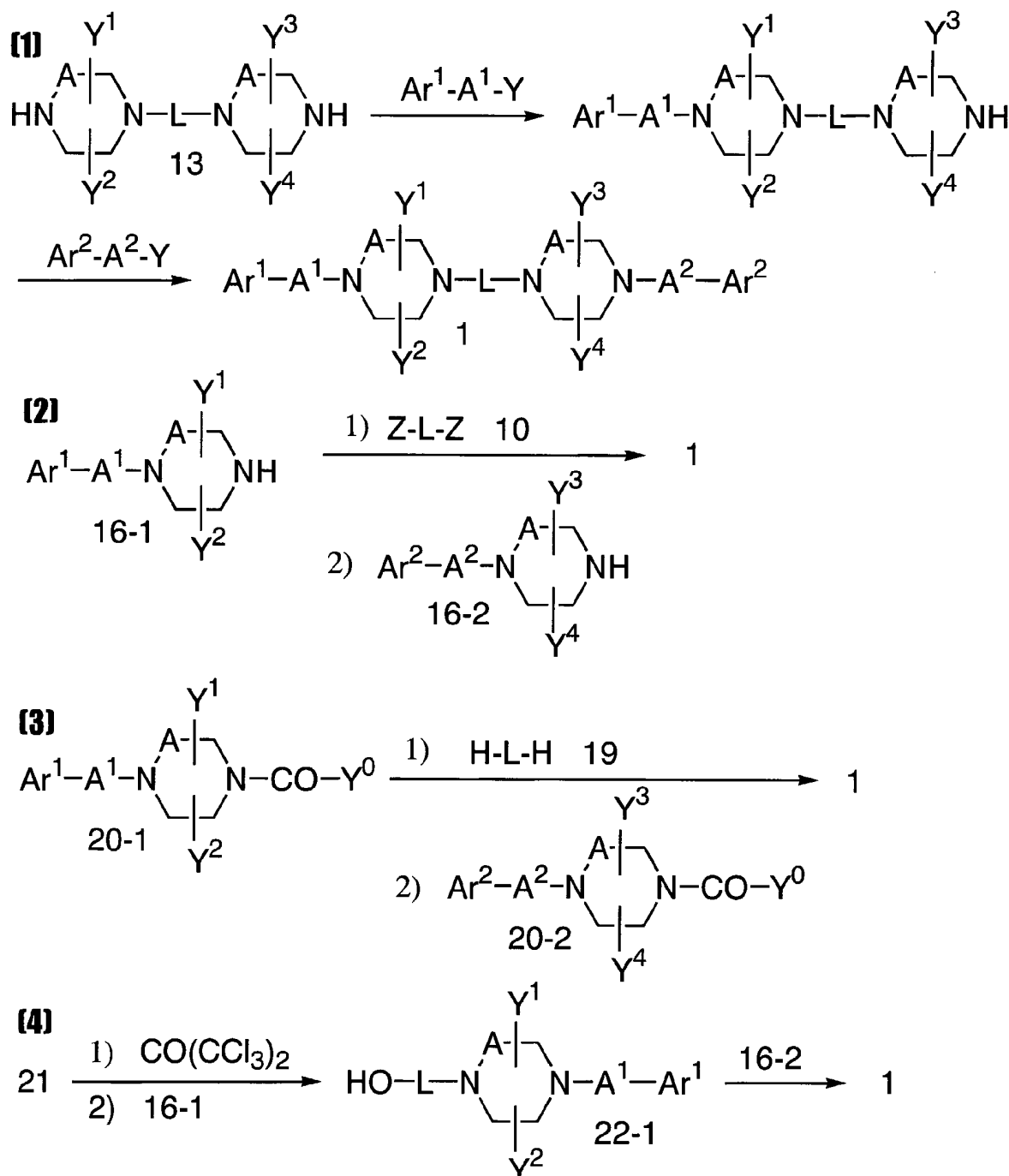
製造法（6）



（式中、Ar¹、A¹、X¹、X²、X³、L¹、L²、A、Y¹およびY²は前記式 1 の場合と同じ意味を表す。但し、X¹またはX³が単結合である場合を除く。又、上記
10 化合物 1 5 においては、L がオキサリル基又はカルボニル基である場合を除く。）

式 2 1 において X³ が NR¹ または酸素原子である化合物を出発原料に用いる場合、初めに式 2 1 の化合物にヘキサクロロジメチルカルボナート（トリフオスゲン）を作用させ活性中間体を生成させた後、続いて、式 1 6 - 1 の化合物と塩基の存在下反応させることで式 2 2 - 1 の化合物を得る。ここでヘキサクロロジメチルカルボナート（トリフオスゲン）を作用させる際の条件と式 1 6 - 1 の化合物と塩基の存在下反応させる際の条件は前述と同様である。式 2 2 - 1 の化合物と式 1 6 - 0 の化合物を前述の縮合条件を用いて縮合させることで式 1 5 の本発明化合物を得る。この一連の
15 反応で式 1 6 - 1 および 1 6 - 0 の化合物の代わりに前記式 1 1 - 1 および 1 1 - 2 の化合物を用い後に脱保護を行えば、前記式 1 3 の化合物を得ることができる。式 1
20 3 の化合物は前述のように式 1 5 の本発明化合物に導くことができる。

Ar¹-A¹とAr²-A²とが非等価である場合：

製造法 (7)

(式中、Ar¹、A¹、Ar²、A²、A、Y¹、Y²、Y³およびY⁴は前記式1の場合
 5 と同じ意味を表す。Yは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ

、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。 Y^0 は塩素原子または $-O-CCl_3$ を表す。但し、上記製法(3)および(4)においては、 X^1 又は X^3 が単結合である場合と、 L がオキサリル基又はカルボニル基である場合とを除く。)

5 例えば、

(1) 式13の化合物に1当量の Ar^1-A^1-Y を作用させ、続いて生成物にさらに1当量の Ar^2-A^2-Y を作用させることによって式1の本発明化合物を得ることができる。反応条件としては前述のN-アルキル化の条件を用いることができる。

10 (2) 式10の化合物に1当量の式16-1の化合物を作用させ、続いて生成物にさらに1当量の式16-2の化合物を作用させることによって式1の本発明化合物を得ることができる。反応条件としては前述の縮合反応の条件を用いることができる。

(3) 式19において、 X^1 および X^3 が NR^1 または酸素原子であるとき、式19の化合物にトリエチルアミンなどの有機塩基の存在下、式20-1の活性中間体を作用させ続いて式20-2の活性中間体を作用させることで式1の本発明化合物を得ることができる。反応溶媒としては、例えば、THF、DMF等の不活性有機溶媒等が挙げられる。反応温度としては $0^{\circ}C$ ～反応溶媒の沸点が挙げられ、好ましくは室温～ $80^{\circ}C$ の範囲が挙げられる。式20-1及び式20-2の活性中間体の発生方法は式20の化合物の場合と同様である。

20 (4) 式21において X^3 が NR^1 または酸素原子である化合物を出発原料に用いる場合、初めにヘキサクロロジメチルカルボナート(トリフォスゲン)を作用させ活性中間体を生成させた後、続いて、式16-1の化合物と塩基の存在下反応させることで式22-1の化合物を得る。ここでヘキサクロロジメチルカルボナート(トリフォスゲン)を作用させる際の条件と式16-1の化合物と塩基の存在下反応させる際の条件は前述と同様である。式22-1の化合物と式16-2の化合物を前述の縮合条件を用いて縮合させることで式1の本発明化合物を得る。

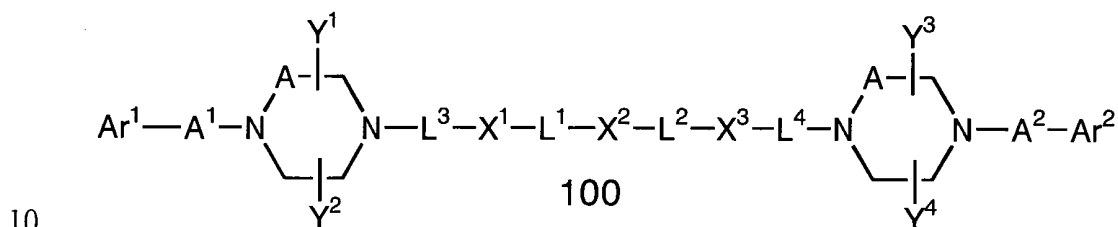
25 上記製法1)～3)において、式13が非対称の場合には式1の化合物はそのような非対称化合物の混合物として得られるが、カラムクロマトグラフィーを用いる精製

法、蒸留による精製法、あるいは、再結晶法などの通常の精製法により、各化合物を分離精製することができる。

Ar^1-A^1 と Ar^2-A^2 とが非等価である発明化合物を得るためには、通常の保護脱保護の技術を用いたほうが好ましい場合もある。通常の保護脱保護の技術はT.W.

- 5 Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991)に詳しく述べられている。また、本発明化合物を合成する際に必要に応じていつでも保護脱保護の技術を用いることもできる。

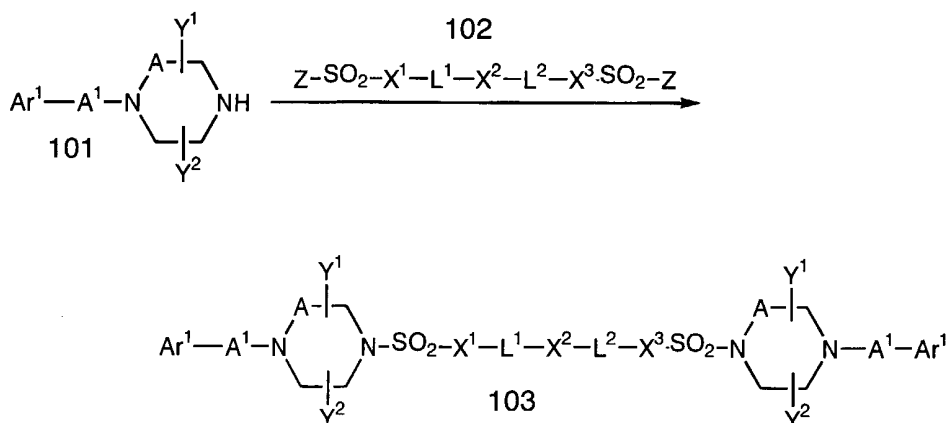
式100のジピペラジン誘導体は、例えば以下の製造方法に従って製造することができる。



(式中、 Ar^1 、 A^1 、 A 、 Y^1 、 Y^2 、 X^1 、 L^1 、 X^2 、 L^2 、 X^3 、 Y^3 、 Y^4 、 A^2 および Ar^2 は、前記式1の場合と同じ意味を表す。 L^3 、 L^4 はともにスルホン基である。)

- 15 Ar^1-A^1 と Ar^2-A^2 、 Y^1 と Y^3 、 Y^2 と Y^4 が等価である場合：

製造法(1)

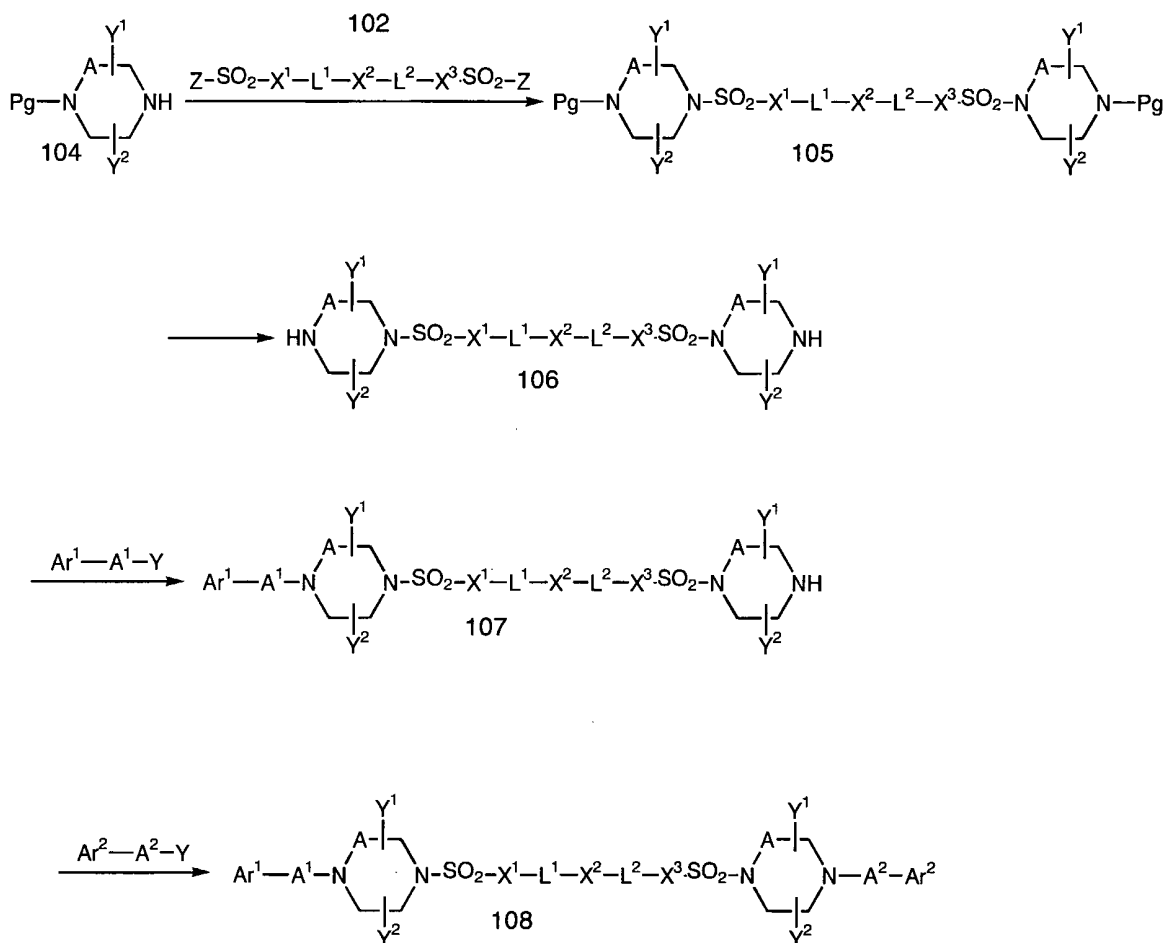


(式中、 Ar^1 、 A^1 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 A 、 L^1 および L^2 は前記式1の場合と同じ意味を表す。 Z は塩素原子を示す。)

- 化合物(103)は、それ自体公知の方法、例えば新実験化学講座14-[III]巻1803~1808頁(丸善株式会社、1978年発行)に記載の方法などに準じて合成することができる。ここでのスルホニルクロライドをアミンと反応させる反応は、例えばトリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基または、水酸化アルカリ、炭酸カリウムのような無機塩基の存在下、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で行うことができる。反応温度としては -10°C から 60°C の範囲が挙げられる。化合物(102)は、それ自体公知の方法、例えば新実験化学講座14-[III]巻1784~1808頁(丸善株式会社、1978年発行)、実験化学講座第4版22巻115~127頁(丸善株式会社、1992年発行)、または文献記載の方法、例えば、Org. Synth., I, 84 (1941)、Synthesis, 852 (1986)、J. Am. Chem. Soc., 60, 1486 (1938)、Chem. Lett., 1483 (1992)に記載の方法などに準じて合成することができる。

Ar^1-A^1 と Ar^2-A^2 が非等価で Y^1 と Y^3 、 Y^2 と Y^4 が等価である場合：

製造法(2)



- (式中、 Ar^1 、 A^1 、 Ar^2 、 A^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 A 、 L^1 および L^2 は前記式1の場合と同じ意味を表す。 Y は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。 Z は塩素原子を表す。 Pg は保護基を表す。)

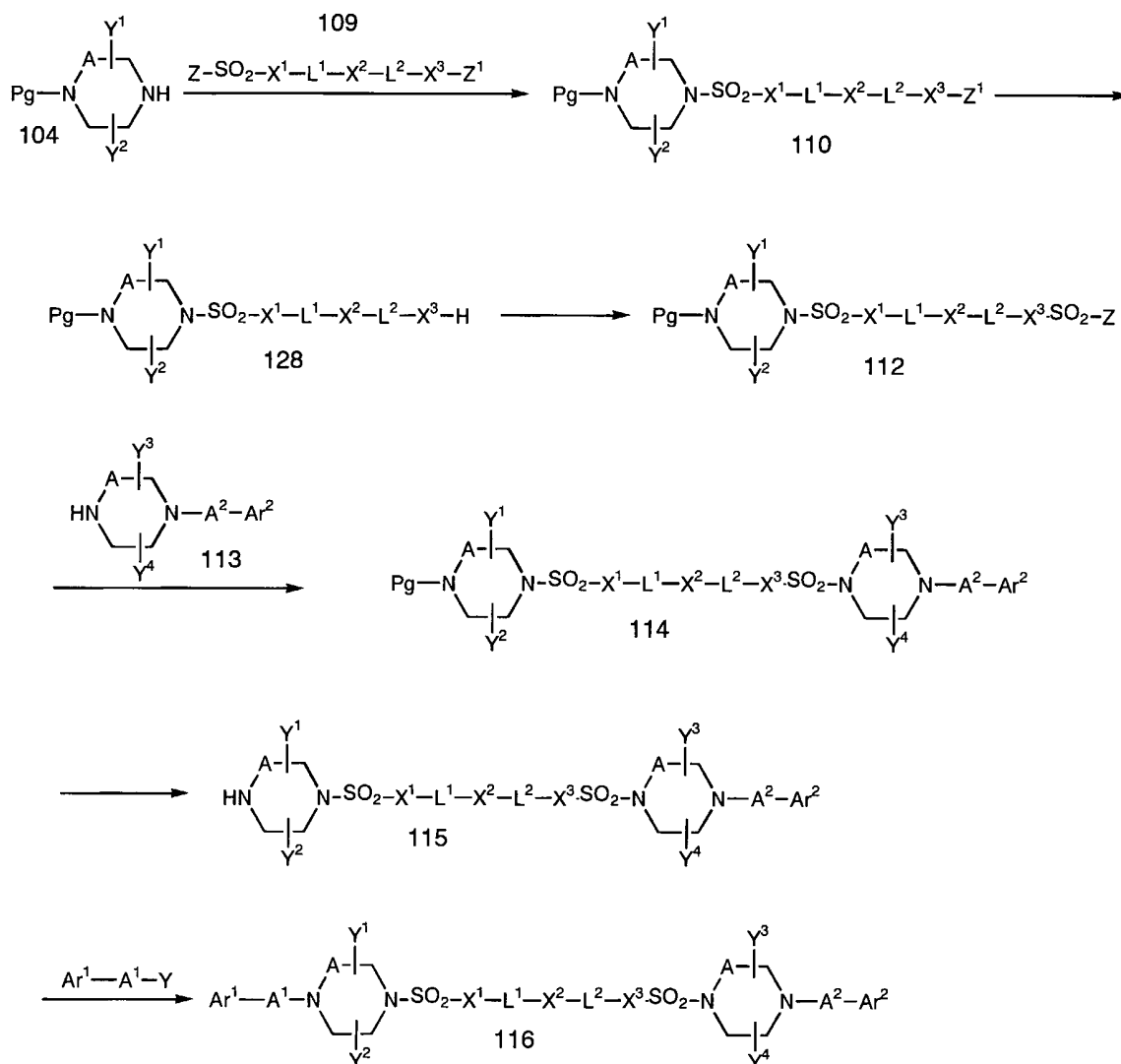
化合物(105)は化合物(104)と化合物(102)を製造法(1)と同様の条件で反応させることにより得ることができる。化合物(105)は保護基 Pg を除去することにより化合物(106)に導くことができる。ここでの保護基の除去は一般的な方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。 Pg で表される保護基としては、通常用いられる各種の保護基を用いることが可能であるが、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の

保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、
p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル等が挙げられる。化合物(106)は塩
基の存在下、 Ar^1-A^1-Y と反応させることで、化合物(107)を製造するこ
とができる。反応は、常法のN-アルキル化反応の条件に従って実施することができ
る。具体的には、塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水
素化アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリ金属アミド、カ
リウムt-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸
カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミンなどの有機塩基等が挙げら
れる。塩基の使用量としては、化合物(106)に対して0.5~5当量が挙げられ
、好ましくは0.8~1.2当量が挙げられるが、ただし、化合物(106)が塩酸
塩等の塩である場合は、その塩の当量分だけ、塩基を過剰に加える必要がある。 Ar^1-A^1-Y
の使用量としては、例えば、化合物(106)に対して0.5~5当
量が挙げられ、好ましくは0.8~1.2当量が挙げられる。反応溶媒としては、例
えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン等の
不活性有機溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、0℃~反応溶媒の沸点
が挙げられ、好ましくは室温~80℃の範囲が挙げられる。化合物(107)は塩基の
存在下、 Ar^2-A^2-Y と反応させることで、本発明化合物(108)を製造する
ことができる。反応は、常法のN-アルキル化反応の条件に従って実施することがで
きる。具体的には、塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の
水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリ金属アミド、
カリウムt-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭
酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミンなどの有機塩基等が挙げ
られる。塩基の使用量としては、例えば、化合物(107)に対して1~5当量が挙
げられ、好ましくは1~2当量が挙げられるが、ただし、化合物(107)が塩酸塩
等の塩である場合は、その塩の当量分だけ、塩基を過剰に加える必要がある。 Ar^2-A^2-Y
の使用量としては、例えば、化合物(107)に対して1~5当量が挙
げられ、好ましくは1~2当量が挙げられる。反応溶媒としては、例えば、ジメチル

ホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、アセトン等の不活性有機溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、 0°C ～反応溶媒の沸点が挙げられ、好ましくは室温～ 80°C の範囲が挙げられる。

5 Ar^1-A^1 と Ar^2-A^2 、 Y^1 と Y^3 、 Y^2 と Y^4 が非等価である場合：

製造法（3-1）



（式中、 Ar^1 、 A^1 、 Ar^2 、 A^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 A 、 L^1 および L^2 は前記式1の場合と同じ意味を表す。 $\text{X}^1\text{-L}^1\text{-X}^2\text{-L}^2$ が置換されても

よいフェニレン基、置換されてもよいヘテロアリレン基を表す。 Y は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフル

オロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。Zは塩素原子を表す。Pg、Z¹は保護基を表す。)

化合物(110)は化合物(104)と化合物(109)を製造法(1)と同様の条件で反応させることにより得ることができる。Pgで表される保護基としては、通常
5 用いられる各種の保護基を用いることが可能であるが、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル等が挙げられる。

化合物(109)は、それ自体公知の方法、例えば新実験化学講座14-[III]巻
10 1784~1808頁(丸善株式会社、1978年発行)、実験化学講座第4版22巻115~127頁(丸善株式会社、1992年発行)、または文献記載の方法、例えば、Org. Synth., I, 84(1941)、Synthesis, 852(1986)、J. Am. Chem. Soc., 60, 1486(1938)、Chem. Lett., 1483(1992)に記載の方法などに準じて合成することが
15 できる。

化合物(110)は保護基Z¹を除去することにより化合物(128)に導くことができる。ここでの保護基の除去は一般的な方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。

化合物(128)は、それ自体公知の方法、例えば新実験化学講座14-[III]巻
20 1790頁(丸善株式会社、1978年発行)、または文献記載の方法、例えば、Chem. Ber., 841, 851(1957)、Chem. Ber., 2728, 2733(1909)に記載の方法などに準じて化合物(112)を合成することができる。ここでの反応は、亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾニウム塩とした後、例え
25 ば、塩化銅のような金属触媒を用い、スルホニルクロリドを合成する方法である。ジアゾニウム塩を得る反応は、化合物(128)を例えば塩酸水溶液のような酸性条件下に、この場合化合物(128)に対して1~5当量の酸が用いられ、好ましくは2

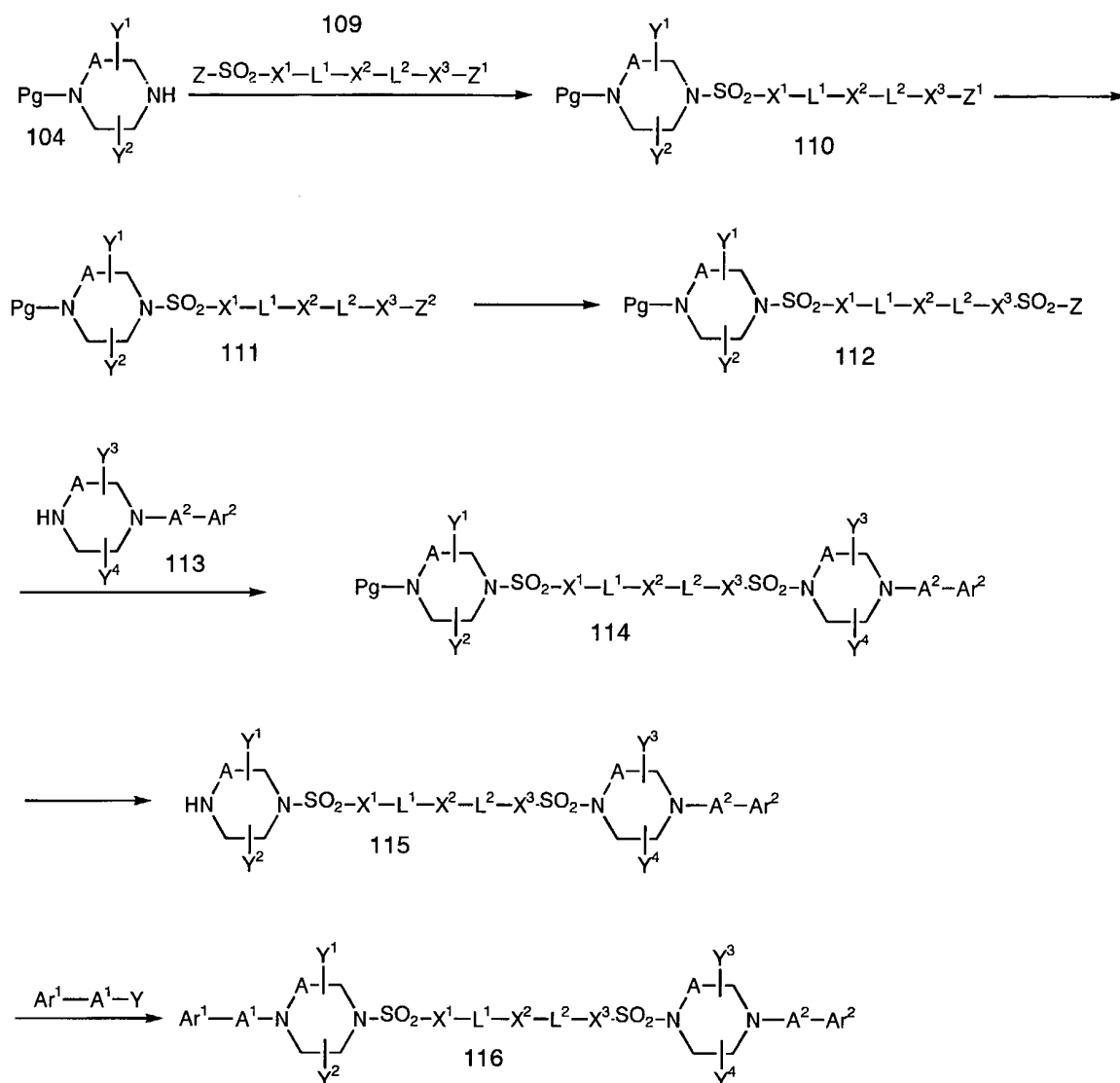
- 5 ． 5 ～ 3 当量の範囲が挙げられ、 0 . 5 ～ 2 当量、好ましくは 1 当量前後の範囲の亜硝酸ナトリウムと反応させることで得ることができる。反応温度としては -5°C ～ 5°C が挙げられ、好ましくは 0°C ～ 5°C の範囲が挙げられる。反応溶媒としては塩酸、硫酸酢酸などの水溶性溶媒もしくは、酢酸と例えばジオキサンまたはテトラヒドロフランなどの不活性有機溶媒、プロピオン酸などの非水溶媒が挙げられる。ここで調製されたジアゾニウム塩は、例えば塩化銅のような金属触媒存在下、例えば亜硫酸水素水のような二酸化硫黄含有溶液中反応させることで化合物 (112) を得ることができる。反応温度としては、 -5°C ～ 80°C まだが挙げられ、好ましくは 10°C ～ 40°C の範囲が挙げられる。化合物 (114) は、製造法 (1) と同様の方法により、
- 10 化合物 (112) と化合物 (113) と反応させることで合成することができる。

化合物 (114) は保護基 P g を除去することにより化合物 (115) に導くことができる。ここでの保護基の除去は一般的な方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。

- 15 化合物 (115) は塩基の存在下、 $\text{Ar}^1-\text{A}^1-\text{Y}$ と反応させることで、本発明化合物 (116) を製造することができる。反応は、製造法 (2) と同様の方法により、実施することができる。

L^3 および L^4 がスルホニル基、 X^3 が単結合の場合：

- 20 製造法 (3-2)



(式中、 Ar^1 、 A^1 、 Ar^2 、 A^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 A 、 L^1 および L^2 は前記式1の場合と同じ意味を表す。 $\text{X}^1-\text{L}^1-\text{X}^2-\text{L}^2-\text{X}^3$ が置換されてもよいフェニレン基、置換されてもよいヘテロアリレン基以外の場合を表す。 X^3 は単結合を表す。 Y は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。 Z は塩素原子を表す。 Z^1 は塩素原子、トルエンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。 Z^2 はスルホン酸基およびそのナトリウム塩、カリウム塩等を表す。 Pg は保護基を表す。)

化合物(110)は化合物(104)と化合物(109)を製造法(1)と同様の

条件で反応させることにより得ることができる。Pgで表される保護基としては、通常用いられる各種の保護基を用いることが可能であるが、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護
5 基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンシルホニル、メタンシルホニル等が挙げられる。
。

化合物(109)は、それ自体公知の方法、例えば新実験化学講座14-[III]巻
1784~1808頁(丸善株式会社、1978年発行)、実験化学講座第4版22
巻115~127頁(丸善株式会社、1992年発行)に記載の方法などに準じて合
10 成することができる。

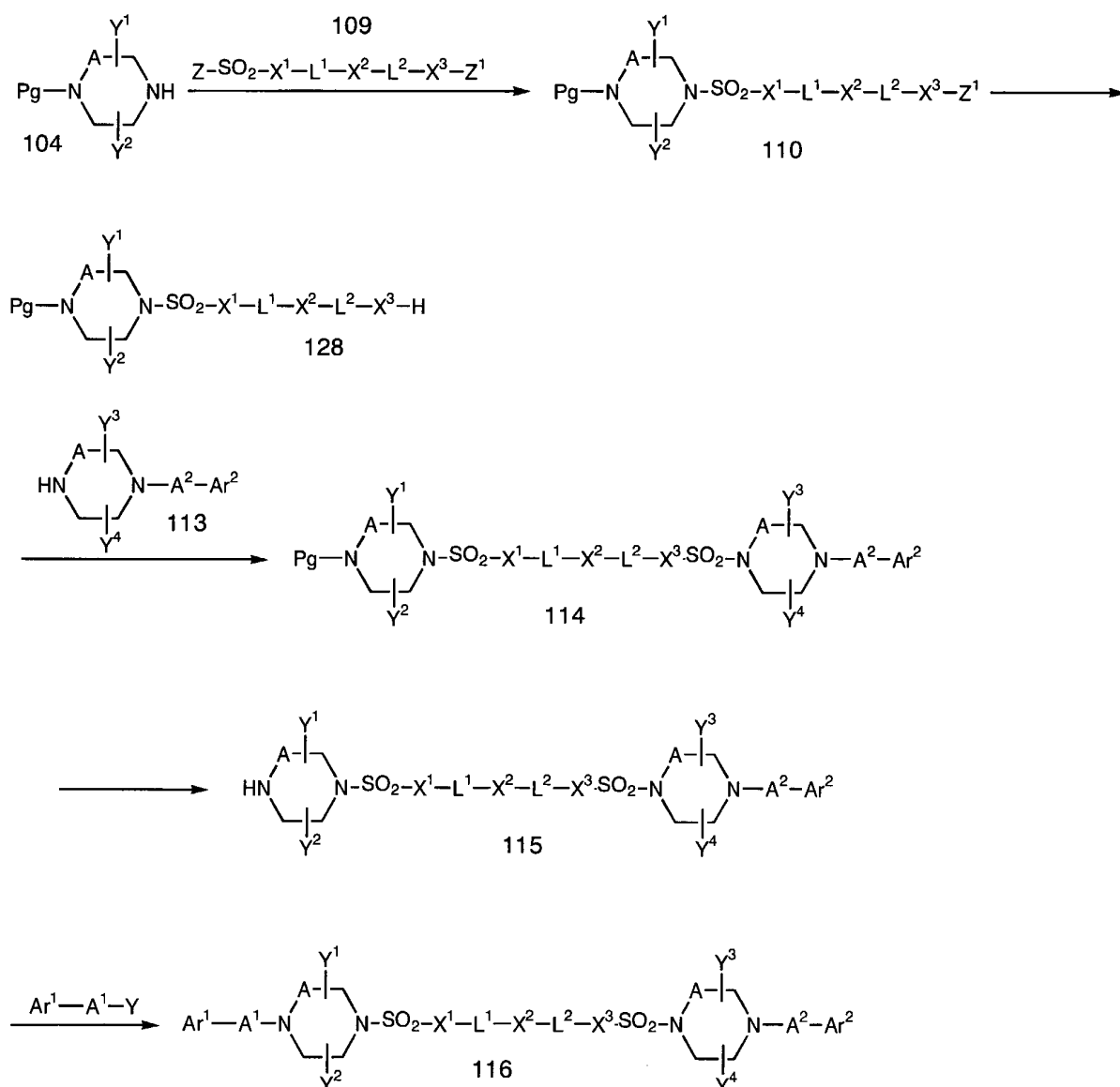
化合物(110)は、それ自体公知の方法、例えば新実験化学講座14-[III]巻
1773~1809頁(丸善株式会社、1978年発行)に記載の方法などに準じて
化合物(112)を合成することができる。ここでの反応は、化合物(110)を化
合物(111)のシルホン酸塩とした後、化合物(112)のシルホニルクロリドを
15 合成する方法である。化合物(110)は、それ自体公知の方法、例えば新実験化学
講座14-[III]巻1773~1784頁(丸善株式会社、1978年発行)に記載
の方法などに準じて化合物(111)とすることができる。ここでの反応は、亜硫酸
ナトリウム水溶液中、0℃~溶媒の沸点まで、好ましくは80℃~溶媒の沸点までの
範囲の温度条件が挙げられる。化合物(111)は、五塩化リンもしくは塩化ホスホ
20 リルなどの塩化剤と、無溶媒条件下、50℃~200℃までの温度条件で反応させる
ことにより、化合物(112)に導くことができる。化合物(114)は、製造法(1)
と同様の方法により、化合物(112)と化合物(113)と反応させることで
合成することができる。

化合物(114)は保護基Pgを除去することにより化合物(115)に導くこと
25 ができる。ここでの保護基の除去は一般的な方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wu
ts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons,
inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。

化合物(115)は塩基の存在下、 Ar^1-A^1-Y と反応させることで、本発明化合物(116)を製造することができる。反応は、製造法(2)と同様の方法により、実施することができる。

5 L^3 および L^4 がスルホニル基、 X^3 が NR^1 の場合：

製造法(3-3)



(式中、 Ar^1 、 A^1 、 Ar^2 、 A^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 A 、 L^1 および L^2 は前記式1の場合と同じ意味を表す。 X^3 は NR^1 (R^1 は水素原子またはアル

キル基を表す。)を表す。Yは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。Zは塩素原子を表す。Pgは保護基を表す。Z¹はPgとは異なる保護基を表す。)

- 5 化合物(110)は化合物(104)と化合物(109)を製造法(1)と同様の条件で反応させることにより得ることができる。Pg、Z¹で表される保護基としては、通常用いられる各種の保護基を用いることが可能であるが、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型
- 10 の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンスルホニル、メタンスルホニル等が挙げられる。

化合物(109)は、それ自体公知の方法、例えば新実験化学講座14-[III]巻1784~1808頁(丸善株式会社、1978年発行)、実験化学講座第4版22巻115~127頁(丸善株式会社、1992年発行)、または文献記載の方法、例

15 えば、Org. Synth., I, 84(1941)、Synthesis, 852(1986)、J. Am. Chem. Soc., 60, 1486(1938)、Chem. Lett., 1483(1992)に記載の方法などに準じて合成することができる。

化合物(110)は保護基Z¹を除去することにより化合物(128)に導くこと

20 ができる。ここでの保護基の除去は一般的な方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。

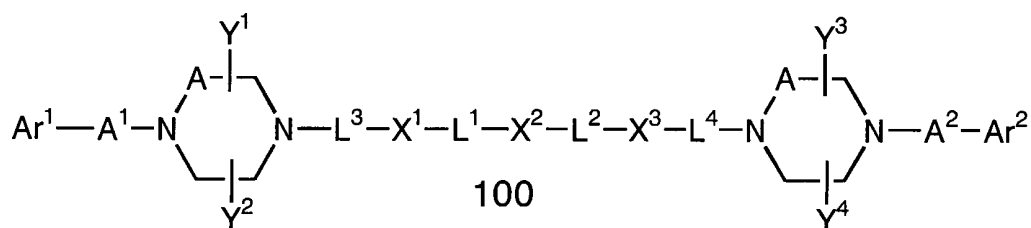
化合物(114)を得る反応としては、化合物(113)に塩化スルフリルを作用させて活性中間体を生成させ、続いて、化合物(128)と塩基の存在下反応させることで化合物(114)を得るか、または化合物(128)に塩化スルフリルを作用

25 させて続いて化合物(113)と塩基の存在下反応させることで化合物(114)を得ることができる。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリアミド、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミンなどの有機塩基等が挙げられる。

- 5 化合物(128)と化合物(113)と塩化スルフリルとの反応の反応溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の不活性有機溶媒等が挙げられる。塩化スルフリルとの反応の反応温度としては、例えば、 -100°C ～室温の範囲が挙げられ、好ましくは -78°C ～ 0°C の範囲が挙げられる。化合物(114)からは前述の方法によって発明化合物に導くことができる。

10

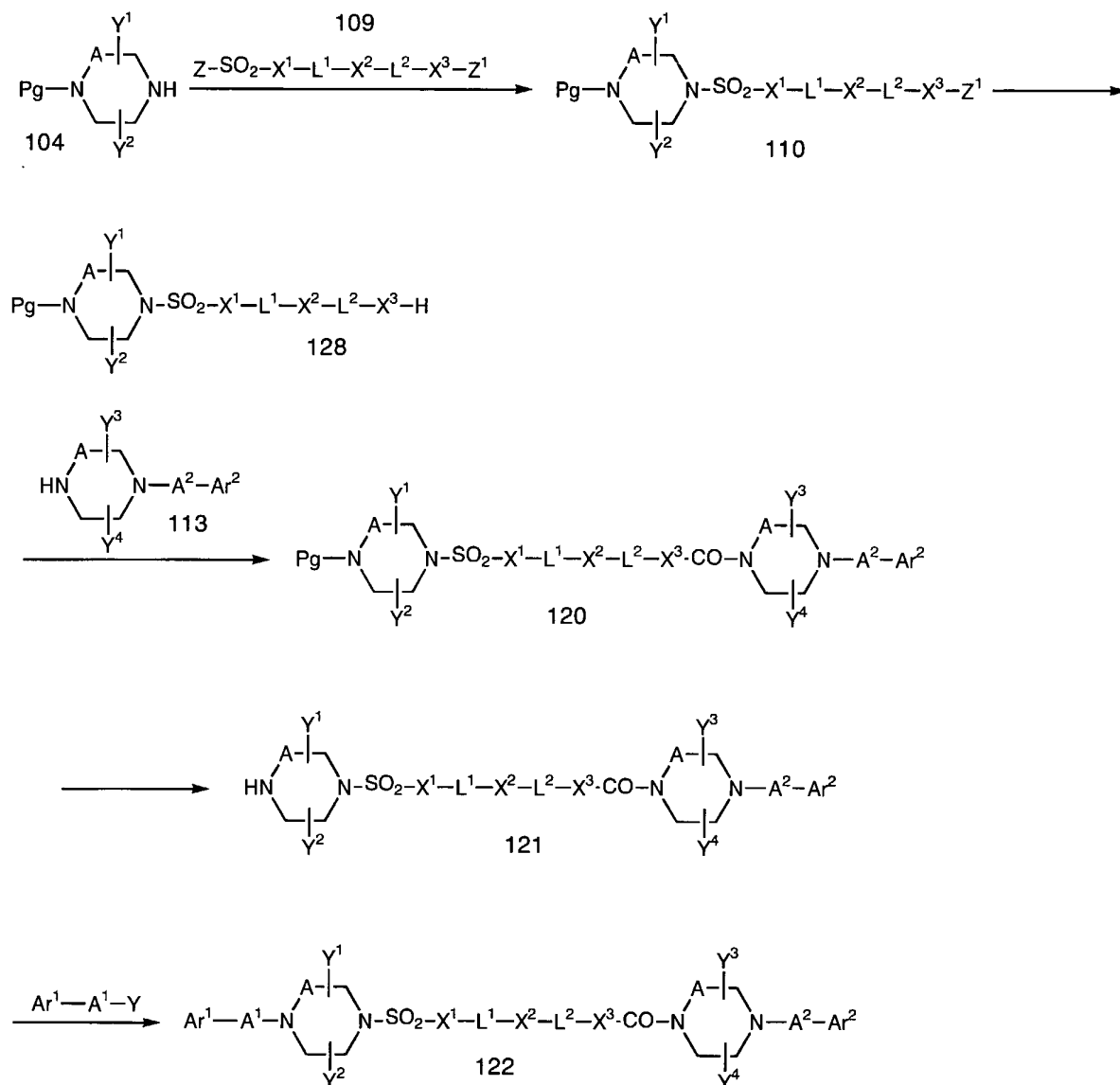


(式中、 Ar^1 、 A^1 、 A 、 Y^1 、 Y^2 、 X^1 、 L^1 、 X^2 、 L^2 、 X^3 、 Y^3 、 Y^4 、 A^2 および Ar^2 は、前記式1の場合と同じ意味を表す。 L^3 、 L^4 の一方がスルホニル基、他方がカルボニル基である。)

15

L^3 がスルホニル基、 L^4 がカルボニル基、 X^3 が NR^1 (R^1 は、水素原子またはアルキル基) または酸素原子の場合

製造法(4)



(式中、 Ar^1 、 A^1 、 Ar^2 、 A^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 A 、 L^1 および L^2 は前記式1の場合と同じ意味を表す。 Y は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。 Z は塩素原子を表す。 Pg は保護基を表す。 Z^1 は Pg とは異なる保護基を表す。 X^3 は、 NR^1 (R^1 は、水素原子またはアルキル基) または酸素原子を表す。)

化合物(110)は化合物(104)と化合物(109)を製造法(1)と同様の条件で反応させることにより得ることができる。 Z^1 、 Pg で表される保護基として

は、通常用いられる各種の保護基を用いることが可能であるが、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等のカルバメート型の保護基、N-アセチル、N-ベンゾイル等のアミド型の保護基、ベンジル、ニトロ、p-トルエンシルホニル、メタンシルホニル等が挙げられる。

化合物(109)は、それ自体公知の方法、例えば新実験化学講座14-[III]巻1784~1808頁(丸善株式会社、1978年発行)、実験化学講座第4版22巻115~127頁(丸善株式会社、1992年発行)、または文献記載の方法、例えば、Org. Synth., I, 84(1941)、Synthesis, 852(1986)、J. Am. Chem. Soc., 60, 1486(1938)、Chem. Lett., 1483(1992)に記載の方法などに準じて合成することができる。

化合物(110)は保護基Z¹を除去することにより化合物(128)に導くことができる。ここでの保護基の除去は一般的な方法(例えば、T.W.Greene and P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York(1991), p.315-362)に従って行うことができる。

化合物(128)は、化合物(113)にヘキサクロロジメチルカルボナート(トリフォスゲン)を作用させて活性中間体を生成させ、続いて、化合物(128)と塩基の存在下反応させることで化合物(120)を得るか、または化合物(128)にヘキサクロロジメチルカルボナート(トリフォスゲン)を作用させて続いて化合物(113)と塩基の存在下反応させることで化合物(120)を得ることができる。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリアミド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミンなどの有機塩基等が挙げられる。

化合物(128)と化合物(113)とヘキサクロロジメチルカルボナート(トリフォスゲン)との反応の反応溶媒としては、例えば、THF、DMF等の不活性有機

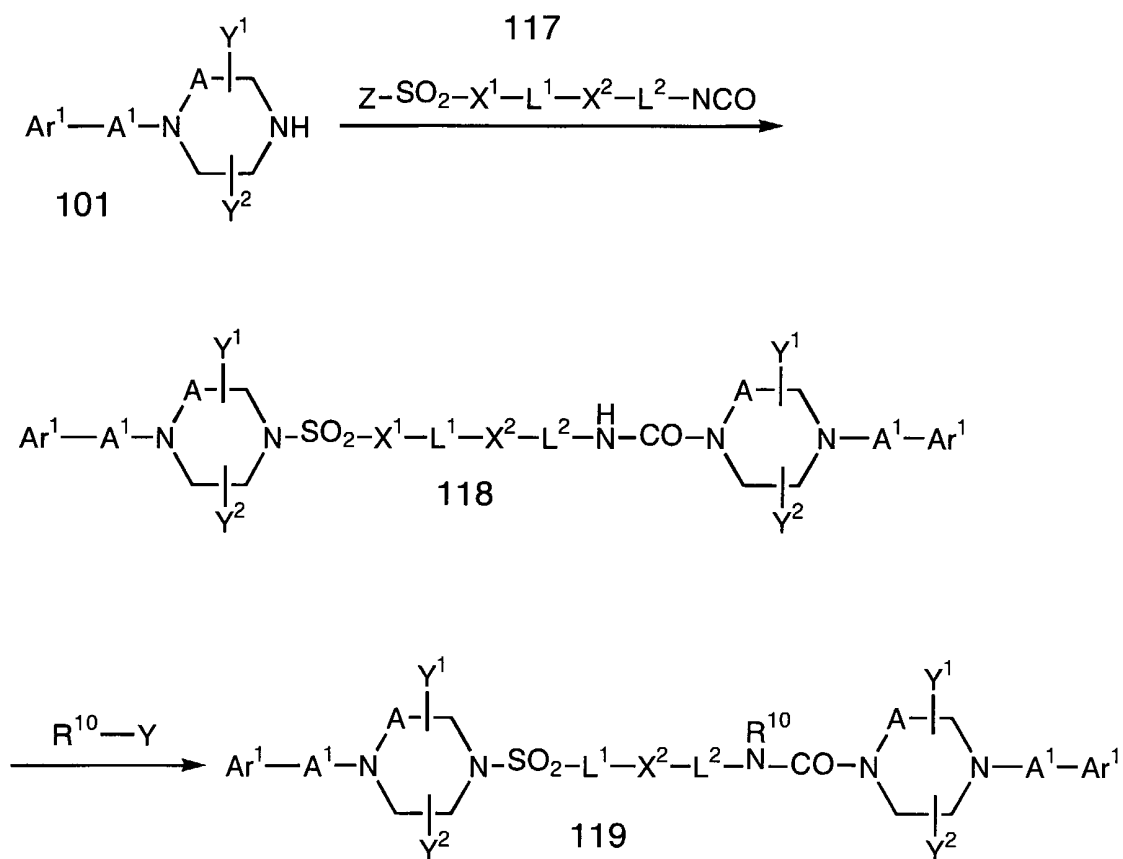
溶媒等が挙げられる。ヘキサクロロジメチルカルボナート（トリフオスゲン）との反応の反応温度としては、例えば、0℃～室温の範囲があげられる。

化合物（120）からは前述の方法によって発明化合物に導くことができる。

- 5 L³がスルホニル基、L⁴がカルボニル基、X³がNR¹（R¹は、水素原子またはアルキル基）の場合

（Ar¹-A¹とAr²-A²、Y¹とY³、Y²とY⁴が等価）：

製造法（5）



10

（式中、Ar¹、A¹、X¹、X²、Y¹、Y²、A、L¹およびL²は前記式1の場合と同じ意味を表す。Yは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基を表す。Zは塩素原子を表す。R¹⁰はアルキル基を表す。）

化合物(118)は、それ自体公知の方法、例えば新実験化学講座14-[III]巻1803~1808頁(丸善株式会社、1978年発行)に記載の方法などに準じて合成することができる。ここでのスルホニルクロライドをアミンと反応させる反応は、例えばトリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基の存在下、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン、ジオキサンまたはジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中で行うことができる。反応温度としては-10℃から60℃の範囲が挙げられる。

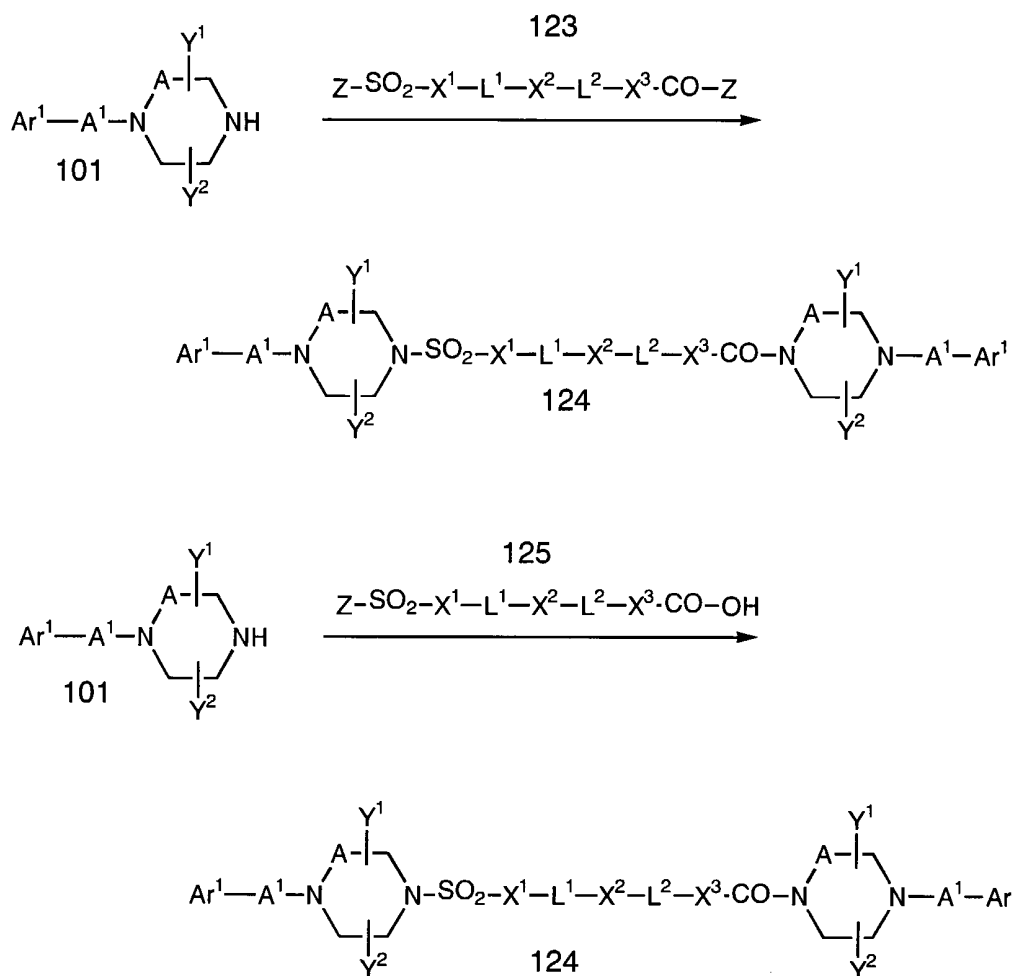
化合物(118)は塩基の存在下、 $R^{10}-Y$ と反応させることで、化合物(119)を製造することができる。反応は、常法のN-アルキル化反応の条件に従って実施することができる。具体的には、塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、ナトリウムアミド、リチウムアミド等のアルカリ金属アミド、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が挙げられる。塩基の使用量としては、例えば、化合物(118)に対して1~10当量が挙げられ、好ましくは1~2当量が挙げられるが、ただし、化合物(118)が塩酸塩等の塩である場合は、その塩の当量分だけ、塩基を過剰に加える必要がある。 $R^{10}-Y$ の使用量としては、例えば、化合物(118)に対して1~5当量が挙げられ、好ましくは1~2当量が挙げられる。反応溶媒としては、例えば、THF、DMF等の不活性有機溶媒等が挙げられる。反応温度としては、例えば、0℃~反応溶媒の沸点が挙げられ、好ましくは室温~80℃の範囲が挙げられる。

20

L^3 がスルホニル基、 L^4 がカルボニル基、 X^3 が単結合の場合

Ar^1-A^1 と Ar^2-A^2 、 Y^1 と Y^3 、 Y^2 と Y^4 が等価である場合：

製造法(6)



(式中、 Ar^1 、 A^1 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 A 、 L^1 および L^2 は前記式1の場合と同じ意味を表す。 Z は塩素原子を表す。 X^3 は単結合を表す。)

化合物(124)は、製造法(1)と同様の条件により合成することができる。

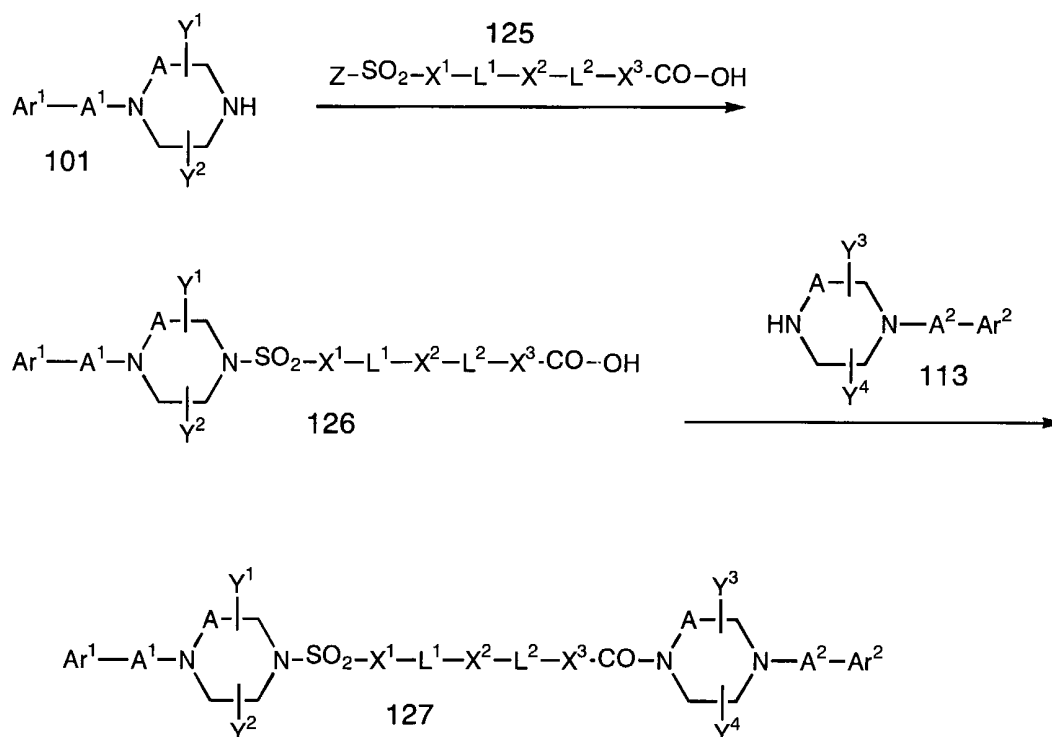
- 5 また、化合物(124)は、製造法(1)と同様の条件により、化合物(101)と化合物(125)を反応させた後、脱水縮合剤の存在下で縮合させることによって得ることができる。ここでの縮合反応は、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフランまたはジメチルホルムアミド等の有機溶媒を反応系内に追加して行うことができる。反応温度としては -10°C から 60°C の範囲が挙げら
- 10 れる。脱水縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどが挙げられ、反応助剤とともに用いられる。反応助剤としては例えばN-ヒドロキシベンズトリアゾール、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン等が挙げられる。また、脱水縮合剤として例えば

N, N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリドを例えばトリエチルアミンの様な有機塩基と組み合わせて用いることもできる。

L³がスルホニル基、L⁴がカルボニル基、X³が単結合の場合

5 A r¹-A¹とA r²-A²、Y¹とY³、Y²とY⁴が非等価である場合：

製造法(7)



(式中、A r¹、A¹、A r²、A²、X¹、X²、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、A、L¹およびL²は前記式1の場合と同じ意味を表す。Zは塩素原子を表す。X³は単結合を表す。)

10

化合物(126)は、前述の化合物(124)の合成法と同様の反応条件により合成することができる。ここでの反応は、化合物(125)に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である当量の化合物(101)と反応させ、化合物(126)を合成、単離精製する。単離精製の方法としては、例えば再結晶法、カラムクロマトグラフィーを用いる精製法などを用いることができる。単離精製した化合物(126)を脱水縮合剤の存在下で、化合物(113)と縮合させ

15

ることによって目的の化合物を得ることができる。ここでの縮合反応は、前述の化合物（124）の合成法と同様の条件によりに合成することができる。

式1のジピペラジン誘導体は、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の
5 溶媒中で、薬学上許容される酸、例えば塩酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などと混合することで、塩にすることができる。

化合物（1）またはそれを製造するための中間体は通常の方法で精製することができる。例えばカラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶
10 溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

また上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。
15 保護、脱保護の技術については、(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1990) に詳しく記されている。

化合物（100）において不斉炭素を有する置換基を持つ場合、光学異性体が存在し、これら光学異性体の混合物や単離されたものは化合物（100）に含まれる。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば、光学分割が挙げられる。

光学分割法としては例えば化合物（100）を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等）、光学活性な酸（例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ
20 酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、ブロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類）または、光学活性なアミン（例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類）

と塩を形成させ、分割することができる。

- 塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要な応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約 0.5～約 2.0 当量の範囲、好ましくは 1 当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。
- 5 必要に応じ、得られた塩を通常の方法で塩基と処理しフリー体を得ることもできる。
- 10

式 1 のジピペラジン誘導体またはその薬学的に許容される塩は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。

- 15 経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することが
- 20 ことができる。このような剤形は、医薬として許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤と本発明の有効成分を配合することにより製造することができる。

- 投与量、投与回数は、患者の症状、症歴、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、例えば成人（体重 60kg）に経口投与する場合、通常、1 日当たり 1～3000mg、好ましくは 5～50mg の範囲で適宜調整して、一回または数回に分けて投与することが
- 25 できる。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例 1

5 N-[3-(1-ピペラジニルカルボニル)フェニル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

参考例 1 - 1

1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチルの合成

ピペラジン (200.6 g, 2.33 mmol) のイソプロパノール (1000 ml) 溶液を 0℃で
10 攪拌した。これに、Boc₂O (100.2 g, 459 mmol) を2時間かけて滴下した。0℃のま
ま1時間攪拌し、室温に戻して終夜攪拌した。溶媒を留去して、残渣を酢酸エチル (1
000 ml) に溶かし、不溶物は濾別した。濾液を水で洗浄して原料のピペラジンを除い
た。酢酸エチル層を分離して飽和重曹水で洗浄し、溶媒を留去した。残渣をt-ブタ
ノール (700ml) に溶かして終夜放置し、白色沈殿を濾別した。濾液を濃縮すること
により、標題化合物を白色固体として67.77g得た。(79%)

15 参考例 1 - 2

4-[(3-{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アニリノ)カル
ボニル]-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチルと3-([4-(tert-ブトキシカルボニル)-
1-ピペラジニル]カルボニル)アミノ)安息香酸の合成

トリホスゲン (5.0 g, 16.8 mmol) のTHF (20 ml) 溶液に、氷冷下、3-アミノ安
20 息香酸 (2.4 g, 17.5 mmol) のTHF (120 ml) 溶液を1時間半かけて滴下し、この反
応液を0～5℃にて30分間攪拌した。THF (80 ml) を追加し、さらに5℃にて1時
間、20℃にて30分間攪拌した。反応液に氷冷下、1-ピペラジニルカルボン酸tert-
ブチル (9.8 g, 52.6 mmol) のTHF (50 ml) 溶液を加え、5℃にて15分間、次いで
20℃にて30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応
25 を停止し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、
飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2→1：9

)にて分離精製し、4-[(3-{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アニリノ)カルボニル]-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチル (2.22 g、25%)
 を得た。分液の水層を塩酸水にて酸性 (pH 3 付近) にし、酢酸エチルで抽出した。
 有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。
 5 。得られた残渣を真空下乾燥することにより、3-([4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル)アミノ)安息香酸 (3.78 g、収率62%) を得た。

4-[(3-{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アニリノ)カルボニル]-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチル

¹H NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.44 (s, 1 H), 7.43 - 7.26 (m, 2 H), 7.05 (dt, 1 H
 10 , J = 7.3, 1.3 Hz), 6.71 (s, 1 H), 3.8 - 3.35 (m, 16 H), 1.48 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H).

3-([4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル)アミノ)安息香酸
¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ 12.8 (br, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.08 (t, 1 H, J
 = 1.7 Hz), 7.78 - 7.71 (m, 1 H), 7.58 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.35 (t, 1
 15 H, J = 7.9 Hz), 3.45 - 3.35 (m, 8 H), 1.42 (s, 9 H).

参考例 1 - 3

3-([4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル)アミノ)安息香酸から4-[(3-{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アニリノ)カルボニル]-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチルの合成

20 3-([4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル)アミノ)安息香酸 (3.77 g、10.8 mmol) のDMF (20 ml) 溶液に、1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチル (2.4 g、12.9 mmol)、トリエチルアミン(1.6 g、15.8 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (1.79 g、13.2 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC)・塩酸塩 (2.6 g、13.6 mmol) を加え、反応液を室温にて19時間攪拌した。
 25 1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチル (0.5g、2.7mmol)、WSC・塩酸塩 (0.44g、2.3 mmol) を追加し、さらに室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグ

ネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：3→酢酸エチル）にて分離精製し、4-[(3-{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アニリノ)カルボニル]-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチル（5.55 g、収率99%）を得た。

5 参考例 1 - 4

N-[3-(1-ピペラジニルカルボニル)フェニル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

4-[(3-{[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アニリノ)カルボニル]-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチル（2.2 g、4.25 mmol）のジオキサン（10 ml）溶液に、4N塩化水素／ジオキサン溶液（10 ml）を加え、室温にて1時間半
10 攪拌した。反応液に4N塩化水素／ジオキサン溶液（10 ml）を追加し、さらに室温にて1時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮し真空下乾燥することにより、標題化合物（1.9 g）を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ 9.4 - 9.1 (br, 4 H), 9.05 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.56 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.34 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.04 (d, 1 H, J =
15 7.9 Hz), 3.8 - 3.6 (m, 8 H), 3.3 - 3.2 (m, 8 H).

参考例 2

N-[4-(1-ピペラジニルカルボニル)フェニル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

参考例 2 - 1

4-[(1-ピペラジニルカルボニル)アミノ]安息香酸の合成

20 トリホスゲン（2.97 g、10.0 mmol）をTHF（10 ml）に溶かして0℃で攪拌し、p-アミノ安息香酸（2.74 g、20.0 mmol）のTHF（180 ml）溶液を1時間かけて滴下した。そのまま0℃で1時間攪拌した後、1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチル（5.60 g、30.0 mmol）を加えて室温で30分間攪拌した。反応を飽和重層水を加えて終結させ、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層を濃塩酸を少しずつ加えてpH 3～4にして
25 、THFで抽出した。THF層は1Nの希塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去すると、標題化合物を白色固体として（5.08g、14.5mmol、72.7%）得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.92 (s, 1 H), 7.82 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.58 (d

, 2 H, J = 8.8 Hz), 3.45 - 3.43 (m, 4 H), 3.37 - 3.35 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H).

参考例 2 - 2

4-[4-({[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アミノ)ベンゾ
5 イル]-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチルの合成

4-[(1-ピペラジニルカルボニル)アミノ]安息香酸 (5.06 g, 14.5 mmol) をDMF (60 ml) に溶かし、1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチル (2.98 g, 15.9 mmol), WSCI-塩酸塩 (3.34 g, 17.4 mmol), HOBt (2.35 g, 17.4 mmol), トリエチルアミン (2.4 ml, 17 mmol) を順次加えて室温で27時間攪拌した。飽和重層水を加えて、反応
10 を終結させ、酢酸エチルで抽出した。これを飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=2:1→3:1) で精製し、標題化合物を白色固体として4.90 g (9.47 mmol, 65.3%) 得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.41 - 7.34 (m, 4 H), 6.53 (s, 1 H), 3.51 - 3.44
15 (m, 16 H), 1.48 (s, 9 H), 1.47 (s, 9 H).

参考例 2 - 3

N-[4-(1-ピペラジニルカルボニル)フェニル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

4-[4-({[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アミノ)ベン
20 ゾイル]-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチル (4.90 g, 9.47 mmol) を酢酸 (60 ml) に溶かして、4N塩化水素/ジオキサン (20 ml) を加え、30分間50℃で攪拌した。溶媒を留去して、トルエン、メタノールで数回、酢酸を共沸留去することにより、標題化合物を白色固体として (4.46 g, 11.4 mmol, 100%) 得た。

参考例 3

N-{4-[(1-ピペラジニルカルボニル)アミノ]フェニル}-1-ピペラジニルカルボキサミド
25 の合成

参考例 3 - 1

4-{4-({[4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アミノ)アニリ

ノ]カルボニル}-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルの合成

トリホスゲン (1.39 g、4.69 mmol) を THF (5 ml) に溶かして 0℃ で攪拌し、p-フェニレンジアミン二塩酸塩 (1.21 g、6.70 mmol)、トリエチルアミン (1.0 ml、7.37 mmol) および THF (200 ml) の溶液を 1 時間かけて滴下した。室温で 1 時間攪拌した後、参考例 1-1 で得た 1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル (3.13 g、16.8 mmol) を加えて終夜攪拌した。反応を飽和重層水を加えて終結させ、THF 層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を 1 N 希塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製すると、標題化合物 (95.3 mg、0.179 mmol、2.7%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28 (s, 4 H), 6.29 (s, 2 H), 3.48 (bs, 16 H), 1.48 (s, 18 H).

参考例 3-2

N-{4-[(1-ピペラジニルカルボニル)アミノ]フェニル}-1-ピペラジンカルボキサミドの合成

4-{[4-({4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル}カルボニル)アミノ]アニリノ]カルボニル}-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル (95.3 mg、0.179 mmol) を酢酸 (30 ml) に溶かして、4N塩化水素/ジオキサン (10 ml) を加えて 50℃ で 30 分間攪拌した。溶媒を留去して、酢酸をトルエンで共沸留去することにより、標題化合物 (74.5 mg、0.184 mmol、100%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.13 (s, 4 H), 8.66 (s, 2 H), 7.32 (s, 4 H), 3.66 (m, 8 H), 3.11 (m, 8 H).

参考例 4

N-(4-エチルベンジル) ピペラジンの合成

25 参考例 4-1 の合成

4-エチルベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム (380 mg、10.0 mmol) の THF (5 ml) 懸濁液に、4-エ

チル安息香酸 (1.50 g, 9.99 mmol) のTHF (10 ml) 溶液を滴下し、反応液を室温にて17時間攪拌した。反応液に、水 (0.38 ml)、15%水酸化ナトリウム水 (0.38 ml)、水 (1.1 ml) を順次滴下し、この反応液を室温にて30分、40℃にて30分攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、不溶物を濾去後、濾液を濃縮、真空下乾燥することにより、標題化合物 (1.35 g、収率99 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.29 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.19 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 4.65 (d, 2 H, $J = 5.9$ Hz), 2.65 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.61 (t, 1 H, $J = 5.9$ Hz), 1.24 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz).

参考例 4 - 2

10 1-(4-エチルベンジル)ピペラジンの合成

4-エチルベンジルアルコール (3.0 g, 22.0 mmol) のTHF (30 ml) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (3.0 g, 29.6 mmol)、メタンスルホニルクロライド (3.0 g, 26.2 mmol) を加え、反応液を0℃にて1時間攪拌した。この反応液を、50℃にて、ピペラジン (6.0 g, 69.7 mmol)、炭酸カリウム (5.3 g, 38.3 mmol) のアセトニトリル (15 50 ml)、DMF (10 ml) 懸濁液に滴下し、この反応液を50℃にて1時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層をリン酸二水素ナトリウム水にて4回抽出し、得られた水層を酢酸エチルで洗浄後、水酸化ナトリウムにてアルカリ性とした。これを酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を真空下乾燥し、標題化合物 (3.23 g、収率72 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.23 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 3.46 (s, 2 H), 2.88 (bt, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 2.63 (q, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 2.35 - 2.5 (m, 4 H), 1.23 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz).

参考例 5

25 N-(4-メトキシベンジル)ピペラジンの合成

ピペラジン (10.1 g, 117 mmol) のアセトニトリル (50 ml)、DMF (10 ml) 懸濁液に、40℃にて炭酸カリウム (7.7 g, 55.7 mmol)、4-メトキシベンジルクロライド

- (5.0 g, 31.9 mmol) を加え、反応液を50℃にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸、水酸化ナトリウム水を加えpHを4付近とし、酢酸エチルにて洗浄した。水層を水酸化ナトリウム水にてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を真空下
- 5 乾燥し、標題化合物 (6.06 g, 収率92 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.23 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 6.85 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 3.80 (s, 3 H), 3.44 (s, 2 H), 2.87 (bt, 4 H, $J = 4.9$ Hz), 2.3 – 2.5 (m, 4 H).

参考例 6

10 N-(3,4-ジクロロベンジル)ピペラジンの合成

- ピペラジン (15.0 g, 174 mmol) のアセトニトリル (100 ml)、DMF (20 ml) 溶液に炭酸カリウム (11 g, 79.6 mmol) を加え、これに50℃にて3,4-ジクロロベンジルクロライド (9.0 g, 46.0 mmol) を滴下した。反応液を50℃にて2時間攪拌した。反応液に希塩酸、リン酸二水素ナトリウム水を加え、アセトニトリルを留去した。残渣
- 15 を酢酸エチルにて希釈し、リン酸二水素ナトリウム水にて抽出した。得られた水層を水酸化ナトリウム水にてアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、標題化合物 (10.2 g, 収率90 %) を得た。

- ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.44 (d, 1 H, $J = 1.9$ Hz), 7.37 (d, 1 H, $J = 8.2$ Hz), 7.16 (dd, 1 H, $J = 8.2, 1.9$ Hz), 3.43 (s, 2 H), 2.89 (brt., 4 H, $J = 4.9$ Hz), 2.35 – 2.45 (br., 4 H).
- 20

参考例 7

1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

- 無水ピペラジン (91.3 g, 1.06 mmol)、炭酸カリウム (27.7 g, 200 mmol) のアセトニトリル (700 ml) 懸濁液を60℃で攪拌しながら、4-(トリフルオロメチル)ベンジブロミド (45.8 g, 192 mmol) のアセトニトリル (80 ml) 溶液を1時間かけて滴下した。さらに60℃で4時間攪拌した後、溶媒を減圧留去して、得られた残渣に水を
- 25

加えて、クロロホルムで抽出した。有機層は、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール：トリエチルアミン＝20：1：1）で分離精製した。薄黄色油状物として標題化合物（43.5 g、92.7%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.57 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 3.53 (s, 2 H), 2.89 (t, 4 H, $J = 4.9$ Hz), 2.42 (t, 4 H, $J = 4.9$ Hz).

参考例7と同様に、以下の参考例8から参考例11までの化合物を合成した。

参考例8

10 1-(4-クロロベンジル)ピペラジンの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.32 - 7.24 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 2.88 (t, 4 H, $J = 4.9$ Hz), 2.40 (t, 4 H, $J = 4.9$ Hz).

参考例9

1-(3,4-ジメチルベンジル)ピペラジンの合成

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.09 - 7.02 (m, 3 H), 3.43 (s, 2 H), 2.90 - 2.84 (m, 4 H), 2.40 (s, 3 H), 2.29 - 2.24 (m, 5 H), 1.65 - 1.70 (m, 2 H).

参考例10

1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピペラジンの合成

20 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.35 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.15 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 3.48 (s, 2 H), 2.96 (s, 1 H), 2.89 (t, 4 H, $J = 4.1$ Hz), 2.41 (t, 4 H, $J = 4.1$ Hz).

参考例11

1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジアゼパン

25 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.56 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 3.71 (s, 2 H), 2.97 (t, 2 H, $J = 6.1$ Hz), 2.88 - 2.92 (m, 2 H), 2.63 - 2.71 (m, 4 H), 1.74 - 1.82 (m, 3 H).

実施例1

4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-N-(3-{[4-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1-
ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミドの合成

- 参考例 1 で得た N-[3-(1-ピペラジニルカルボニル)フェニル]-1-ピペラジンカルボ
キサミド (80.2 mg、0.205 mmol) をアセトニトリル (3 ml) に懸濁させ、炭酸カリ
5 ウム (175 mg、1.27 mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロマイド (279 mg
、1.17 mmol) を順次加えて、室温で終夜攪拌した。飽和重曹水を加えて反応を終結
させ、酢酸エチル-トルエン (2 : 1) で抽出した。有機層を試験管に取り、40-
50℃にて窒素気流下で溶媒を留去した。得られた残渣の一部を HPLC にて分取し
、フラクションを LC-MS で分析することにより目的物であることを確認した。な
10 お、分取、分析の条件は以下のとおりである。

HPLC 分取条件：

溶媒：A 液 0.035% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B 液 0.05% ト
リフルオロ酢酸水溶液の混合溶媒を用いたグラジエントにて溶出

グラジエント条件：

- 15 0 → 13 分 A 液 10% → 95%、
13 → 15 分 A 液 95% (一定)

カラム：YMC Combi PrepTM (75 x 30 mm、S-5 μm)

流速：35 ml/min

検出：UV 220 nm、254 nm

- 20 GILSON 215TM HPLC システムを使用

LC-MS 分析条件：

溶媒：A 液 0.035% トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B 液 0.05% ト
リフルオロ酢酸水溶液の混合溶媒を用いたグラジエントにて溶出

グラジエント条件：

- 25 0 → 0.5 分 A 液 10% (一定)、
0.5 → 4.2 分 A 液 10% → 99%、
4.2 → 4.4 分 A 液 99% (一定)

カラム: YMC CombiScreen™ ODS-A (50 x 4.6 mm, S-5 μm)

流速: 3.5 ml/min

検出: UV 220 nm, 254 nm

- 5 実施例 1 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 2

4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - N - (3 - { [4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

実施例 3

- 10 4 - (2 - ナフチルメチル) - N - (3 - { [4 - (2 - ナフチルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

実施例 4

4 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - N - (3 - { [4 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

- 15 ミド

実施例 5

4 - (4 - tert - ブチルベンジル) - N - (3 - { [4 - (4 - tert - ブチルベンジル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

実施例 6

- 20 4 - (3, 4 - ジメチルベンジル) - N - (3 - { [4 - (3, 4 - ジメチルベンジル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

実施例 7

4 - (4 - フルオロベンジル) - N - (3 - { [4 - (4 - フルオロベンジル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

- 25 実施例 8

4 - (4 - クロロベンジル) - N - (3 - { [4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

実施例 9

4- (4-ブロモベンジル) -N- (3- { [4- (4-ブロモベンジル) -1-ピペラジニル] カルボニル} フェニル) -1-ピペラジニルカルボキサミド

実施例 10

- 5 4- [3- (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) プロピル] -N- [3- ({ 4- [3- (1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) プロピル] -1-ピペラジニル } カルボニル) フェニル] -1-ピペラジニルカルボキサミド

実施例 11

- 10 4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -N- (3- { [4- (3, 4-ジメトキシベンジル) -1-ピペラジニル] カルボニル} フェニル) -1-ピペラジニルカルボキサミド

- 参考例 1 で得た N- [3- (1-ピペラジニルカルボニル) フェニル] -1-ピペラジニルカルボキサミド (80 mg、0.20 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に、3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (90 mg、0.45 mmol) および水素化シアノホウ素ナトリウム (30 mg、0.477 mmol) を加え、さらに酢酸 (0.3 ml) を加えて室温にて 5 時間攪拌した。反応液に 3, 4-ジメトキシベンズアルデヒド (30 mg、0.18 mmol)、水素化シアノホウ素ナトリウム (40 mg、0.064 mmol) および酢酸 (0.2 ml) を追加し、この反応液を室温にて 66 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え THF (0.5 ml) とトルエン (1 ml) の混合液にて抽出した。有機層を試験管に取り、40～50℃にて窒素気流を吹き付けて溶媒をとばした。得られた残渣の一部を HPLC にて分取し、フラクションを LC-MS で分析することにより目的物であることを確認した。なお、分取、分析の条件は前記の通りである。
- 15
20

実施例 12

- 25 4- (2-キノリルメチル) -N- (3- { [4- (2-キノリルメチル) -1-ピペラジニル] カルボニル} フェニル) -1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

参考例 1 で得た N- [3- (1-ピペラジニルカルボニル) フェニル] -1-ピペ

ラジンカルボキサミド (80 mg、0.20 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (2.5 ml) 懸濁液に、2-キノリンカルボキシアルデヒド (75 mg、0.48 mmol) を加え、室温にて 10 分攪拌した。NaBH(OAc)₃ (120 mg、0.57 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウムを加え THF (0.5 ml)、トルエン (1 ml) 及び酢酸エチル (2 ml) の混合液にて抽出した。有機層を合わせて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=2：1) にて分離精製し、標題化合物 (72 mg、収率 60%) を得た。

¹H-NMR (acetone-d₆, 270 MHz) δ 8.27 (dd, 2 H, J = 8.6, 2.6 Hz), 8.11 (brs, 1 H), 8.01 - 7.98 (m, 2 H), 7.91 (ddd, 2 H, J = 7.9, 3.0, 1.0 Hz), 7.75 - 7.68 (m, 4 H), 7.63 - 7.51 (m, 4 H), 7.26 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.98 (dt, 1 H, J = 7.6, 1.3 Hz), 3.84 (s, 2 H), 3.83 (s, 2 H), 3.57 (t, 8 H, J = 5.0 Hz), 2.54 (t, 8 H, J = 5.0 Hz).

同様にして以下の化合物を合成した。

15 実施例 13

4-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]-N-[3-{4-[(5-メチル-2-チエニル)メチル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.43 (ddd, 1 H, J = 7.6, 2.3, 1.0 Hz), 7.33 (brs, 1H), 7.29 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.68 (dd, 2 H, J = 6.0, 3.3 Hz), 6.6 (br, 1 H), 6.58 (ddd, 2 H, J = 5.0, 3.3, 1.0 Hz), 3.7 (br, 2 H), 3.67 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.50 (t, 6 H, J = 5.0 Hz), 2.51 (t, 6 H, J = 5.0 Hz), 2.46 (d, 3 H, J = 3.0 Hz), 2.45 (d, 3 H, J = 3.3 Hz), 2.4 (br, 2 H).

25 実施例 14

4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)-N-(3-{[4-(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)-1

ーピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミド

実施例 1 5

- 4 - [3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) プロピル] - N - [3 - ({
4 - [3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) プロピル] - 1 - ピペラジニ
5 ル} カルボニル) フェニル] - 1 - ピペラジンカルボキサミドの合成

実施例 1 5 - 1

3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - プロパノールの合成

- (3, 4 - メチレンジオキシ) フェニルプロピオン酸 (3 8 7 m g、1. 9 6 m m
o l) を T H F (1 m l) に溶かし、0℃で攪拌した。これに、1 規定 B H₃ - T H
10 F 錯塩 / T H F 溶液 (2. 5 m l、2. 5 m m o l) を 5 分間かけて滴下した。0℃
のまま、さらに 3 0 分間攪拌した後、室温に戻して 1 時間攪拌した。再び溶液を 0℃
にして、メタノールを加えて反応を終結させ、溶媒を留去した。残渣に飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した
15 後、溶媒を留去し、標題化合物 (3 4 1 m g、1. 8 9 m m o l、9 6. 5 %) を
白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.74 - 6.62 (m, 3 H), 3.66 (t, 2 H, J = 6 Hz), 2.
63 (t, 2 H, J = 7.3 Hz), 1.89 - 1.80 (m, 2 H).

実施例 1 5 - 2

メタンスルホン酸 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) プロピル

- 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 1 - プロパノール (3 4 0 m g
20、1. 8 9 m m o l) を T H F (5 m l) に溶かして 0℃で攪拌した。これにトリエ
チルアミン (0. 7 9 m l、5. 7 m m o l) およびメタンスルフォニルクロライド
(3 2 5 m g、2. 8 4 m m o l) を順次少しずつ加えた。0℃のまま、1 時間攪拌
を続けた後、飽和重曹水を加えて反応を終結させた。酢酸エチルで抽出し、飽和重曹
25 水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去することにより、標
題化合物 (4 7 0 m g、1. 9 7 m m o l、1 0 0 %) を薄黄色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.75 - 6.62 (m, 3 H), 5.93 (s, 2 H), 4.21 (t, 2 H

, J = 6.4 Hz), 3.0 (s, 3 H), 2.67 (t, 2 H, J = 7.9 Hz), 2.07 - 1.98 (m, 2 H)

実施例 15-3

4- [3- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) プロピル] -N- [3- ({
5 4- [3- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) プロピル] -1-ピペラジニ
ル} カルボニル) フェニル] -1-ピペラジンカルボキサミドの合成

参考例 1 で得た N- [3- (1-ピペラジニルカルボニル) フェニル] -1-ピペ
ラジンカルボキサミド (52.1 mg, 0.133 mmol) をアセトニトリル (3
ml) に溶かし、炭酸カリウム (87.2 mg, 0.631 mmol)、実施例 15
10 -2 で得た化合物 (91.5 mg, 0.384 mmol) を順次加えて室温で終夜攪
拌した。水で反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン (2:1) で抽出した。溶媒を
留去し、残査をメタノール:アセトニトリル (2:1) に溶かした後、その一部の溶
液から HPLC を用いて標題化合物をニトリフルオロ酢酸塩として分取した。

実施例 16

15 4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -N- (4- { [4- (1,
3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -1-ピペラジニル] カルボニル} フェ
ニル) -1-ピペラジンカルボキサミドの合成

実施例 16-1

4- ({ [4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -1-ピペラジニ
20 ル] カルボニル} アミノ) 安息香酸の合成

トリホスゲン (331 mg, 1.12 mmol) を THF (1 ml) に溶かして 0
℃で攪拌し、*p*-アミノ安息香酸 (219 mg, 1.59 mmol) の THF (8 ml)
1) 溶液を 30 分間かけて滴下した。0℃のまま 1 時間攪拌し、1-ピペロニルピペ
ラジン (737 mg, 3.35 mmol) を加えて、室温に戻して 1 時間攪拌した。
25 飽和重曹水を加えて反応を終結させ、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に濃塩酸を
少しずつ加えて pH 4~5 にして、酢酸エチルで数回抽出した。これを飽和食塩水で
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、標題化合物

(160 mg、0.417 mmol、26.2%) を白色固体として得た。

実施例 16-2

4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -N- (4- { [4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -1-ピペラジニル] カルボニル} フェニル) -1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

実施例 16-1 で得た化合物 (160 mg、0.417 mmol) を DMF (15 ml) に溶かし、1-ピペロニルピペラジン (110 mg、0.501 mmol)、WSCl-HCl (96 mg、0.50 mmol)、HOBt (68 mg、0.50 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 ml、0.83 mmol) を順次加えて 5 時間撹拌した。飽和重層水を加えて反応を終結させ、酢酸エチルで抽出した。抽出液にトルエンをほぼ等量加えて、飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 20 : 1 → 10 : 1) で精製し、標題化合物 (93 mg、0.16 mmol、38%) を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.24 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.12 (s, 1 H), 6.84 (s, 2 H), 6.77 - 6.71 (m, 4 H), 5.94 (s, 2 H), 3.70 - 3.42 (m, 12 H), 2.44 - 2.40 (m, 8 H).

実施例 17

4- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -N- [4- ({4- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -1-ピペラジニル} カルボニル) フェニル] -1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

参考例 2 で得た N- [4- (1-ピペラジニルカルボニル) フェニル] -1-ピペラジニルカルボキサミド (110 mg、0.282 mmol) を DMF (6 ml) に溶かして、炭酸カリウム (195 mg、1.41 mmol) および 4- (トリフルオロメチル) ベンジルブロマイド (270 mg、1.13 mmol) を加えて 50°C で 5 時間撹拌し、室温で終夜撹拌した。水を加えて反応を終結させ、酢酸エチルで抽出した。飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残さを

クロロホルムに溶かして、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝20：1→10：1）で精製することで、標題化合物（69.7 mg、0.110 mmol, 39.0%）を白色固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60 – 7.57 (m, 4 H), 7.47 – 7.43 (m, 4 H), 7.37 – 7.27 (m, 4 H), 6.88 (s, 1 H), 3.58 – 3.51 (m, 12 H), 2.49 – 2.46 (m, 8 H).

実施例 18

4 – (4 – クロロベンジル) – N – (4 – { [4 – (4 – クロロベンジル) – 1 – ピペラジニル] カルボニル} フェニル) – 1 – ピペラジンカルボキサミドの合成

実施例 17 の場合と同様にして、4 – (トリフルオロメチル) ベンジルブロマイドに代えて4 – クロロベンジルブロマイドを用いて、参考例 2 で得た N – [4 – (1 – ピペラジニルカルボニル) フェニル] – 1 – ピペラジンカルボキサミド（108 mg、0.277 mmol）から標題化合物を白色固体として（84.4 mg、0.149 mmol, 53.8%）得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.37 – 7.23 (m, 12 H), 6.72 (s, 1 H), 3.52 – 3.48 (m, 12 H), 2.47 – 2.44 (m, 8 H).

実施例 19

4 – [4 – (トリフルオロメチル) ベンジル] – N – {4 – [({4 – [4 – (トリフルオロメチル) ベンジル] – 1 – ピペラジニル} カルボニル) アミノ] フェニル} – 1 – ピペラジンカルボキサミドの合成

参考例 3 で得た N – {4 – [(1 – ピペラジニルカルボニル) アミノ] フェニル} – 1 – ピペラジンカルボキサミド（22.7 mg、0.0560 mmol）をアセトニトリル（2 ml）に懸濁させ、炭酸カリウム（48.3 mg、0.349 mmol）および4 – (トリフルオロメチル) ベンジルブロマイド（72.3 mg、0.302 mmol）を加えて室温で終夜撹拌した。水を加えて反応を終結させ、酢酸エチルで抽出した。飽和重層水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残さの一部をクロロホルムに溶かして、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝20：1→10：1）で精製することで、標題化合物（7.

5 m g) を白色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 8.67 (brs, 2 H), 8.31 (s, 2 H), 7.95 (s, 2 H), 7.87 (m, 4 H), 7.30 (s, 4 H), 4.46 (m, 8 H), 4.19 (m, 8 H), 4.04 (s, 2 H), 4.01 (s, 2 H).

5 実施例 20

4 - (4 - クロロベンジル) - *N* - [4 - ({ [4 - (4 - クロロベンジル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル } アミノ) フェニル] - 1 - ピペラジンカルボキサミドの合成

実施例 19 の場合と同様にして、参考例 2 の化合物 (11.6 m g、0.0286 mmol) を使って合成し、反応生成物の一部を HPLC で精製し、標題化合物 (1.9 m g) を二トリフルオロ酢酸塩として得た。

LC-MS 分析結果

【表 1】

化合物	保持時間 (分)	分子量	MS (m/z)
実施例 2	3.68	635.4	636.2 (M+H) ⁺
実施例 3	3.64	597.7	598.6 (M+H) ⁺
実施例 4	3.32	569.6	570.3 (M+H) ⁺
実施例 5	3.95	609.8	610.4 (M+H) ⁺
実施例 6	3.51	553.7	554.4 (M+H) ⁺
実施例 7	3.18	533.6	534.5 (M+H) ⁺
実施例 8	3.44	566.5	566.4 M ⁺
実施例 9	3.61	655.4	656.3 (M+H) ⁺
実施例 10	3.55	673.8	674.6 (M+H) ⁺
実施例 20	3.47	581.5	581.5 M ⁺
実施例 11	3.09	617.7	618.5 (M+H) ⁺

実施例 1 4 3. 2 0 6 1 3. 7 6 1 4. 3 (M+H) +

実施例 2 1

4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - N - (3 - { [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジニルカルボキサミドの合成

実施例 2 1 - 1

3 - アミノ安息香酸メチルの合成

m - アミノ安息香酸 (1.65g, 12.0mmol) をメタノール (100ml) に溶かして、氷冷下で攪拌した。この溶液に、5 当量の塩化チオニル (4.3ml, 60mmol) を滴下した。その後、室温に温度を上げて、2.5 時間攪拌した。溶媒留去後、飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去して、黄色アモルファスとして、標題化合物 (920mg, 6.09mmol) を得た。(収率 50.8%)

¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.44 - 7.41 (m, 1 H), 7.35 (t, 1 H, J = 1.9 Hz), 7.21 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.88 - 6.84 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.64 (brs, 2 H).

実施例 2 1 - 2

3 - t - ブトキシカルボニルアミノ安息香酸メチルの合成

3 - アミノ安息香酸メチル (920mg, 6.09mmol) を酢酸エチル (50ml) に溶かし、攪拌しながら、2 当量の (Boc)₂O (2.8ml, 12mmol) を滴下した。1.5 時間攪拌した後、溶媒を留去して、次の反応に用いた。

実施例 2 1 - 3

3 - t - ブトキシカルボニルアミノ安息香酸の合成

上で得た粗 3 - t - ブトキシカルボニルアミノ安息香酸メチル、THF (30ml) およびメタノール (30ml) の溶液に、攪拌しながら、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30ml) を少しずつ加えた。終夜攪拌後、氷冷しながら、5% 硫酸水素カリウム水溶液を

加えて、溶液を酸性にすると、結晶が析出してきたので、これを濾別して、白色固体として標題化合物 (1.14g、4.81mmol) を得た。(収率78.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 9.54 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.53 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.36 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 1.48 (s, 9 H).

5 実施例 2 1 - 4

3 - { [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル } フェニルカルバミン酸tert-ブチルの合成

3 - t - ブトキシカルボニルアミノ安息香酸メチル (1.07g、4.51mmol) を DMF (80ml) に溶かして攪拌しながら、1 当量の 1 - ピペロニルピペラジシン (6.85g、31.1mmol)、1.2 当量の WSCI · HCl (1.04g、5.41mmol)、1.2 当量の HOBt (731mg、5.41mmol)、1.2 当量の トリエチルアミン (0.75ml、5.4mmol) を順次加えていった。2.5 時間後、飽和重曹水を加えて、反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン (2:1) で抽出した。有機層は、飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、白色化合物として標題化合物 (1.27g、2.89mmol) を得た。(収率64.1%)

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.40 (d, 2 H), 7.03 (td, 1H J = 1.6, 7.5 Hz), 6.85 (s, 1 H), 6.74 (s, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 3.76 (s, 2 H), 3.44 (s, 4 H), 2.49 (s, 4 H), 1.52 (s, 9 H).

実施例 2 1 - 5

3 - { [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル } アニリンの合成

20

実施例 2 1 - 4 で得た化合物 (656mg、1.93mmol) を酢酸 (25ml) に溶かして攪拌しながら、4 N の塩化水素/ジオキサンを 5ml 加えた。1 時間攪拌した後、溶媒を留去して、氷冷しながら、飽和重曹水を加え、溶液をアルカリ性にした。酢酸エチルで抽出して、飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、トルエンで共沸させ、黄色アモルファスとして標題化合物 (442mg、1.30mmol) を得た。(収率67.5%)

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.28 - 7.12 (m, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 6.76 - 6.68 (

m, 4 H), 5.94 (s, 2 H), 3.74 (brs, 2 H), 3.43 (s, 4 H), 2.48 (brs, 4 H).

実施例 2 1 - 6

4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - N - (3 - { [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジニルカルボキサミドの合成

トリホスゲン (230mg, 0.755mmol) を THF (1ml) に溶かし、0℃で攪拌しながら、実施例 2 1 - 5 で得た化合物 (239mg, 0.704mmol) の THF (12ml) 溶液を 1 時間 20 分かけて滴下した。そのまま 0℃で 40 分間攪拌した後、1 - ピペロニルピペラジニル (171mg, 0.775mmol) を加え、さらにトリエチルアミンを塩基性になるまで加えていった。室温に戻して 1 時間攪拌した後、50℃に加温してさらに 1 時間攪拌した。再度、室温に戻して飽和重曹水を加えて反応を終結させ、酢酸エチルで抽出した。これを飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1、標題化合物が流出してきたら、酢酸エチル:メタノール=10:1) で精製した。酢酸エチル-ヘキサン(10:1)で再結晶し、濾液にヘキサンを加えて再沈殿させた。これを濾別して、標題化合物 (193mg, 0.330mmol) を得た。(収率46.8%)

¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 7.42 - 7.37 (m, 2 H), 7.31 - 7.26 (m, 1 H), 7.04 - 7.01 (m, 1 H), 6.86 - 6.84 (m, 2 H), 6.74 (d, 4 H, J = 5.86 Hz), 6.54 (s, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 5.94 (s, 2 H), 3.75 (brs, 2 H), 3.51 - 3.43 (m, 10 H), 2.48 - 2.36 (m, 8 H).

実施例 2 2

1 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 4 - (3 - { [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} ベンゾイル) ピペラジニルの合成

25 イソフタル酸 (108mg, 0.655mmol) を DMF (4ml) に溶かし、2.05 当量の 1 - ピペロニルピペラジニル (294mg, 1.33mmol)、2.5 当量の WSCI · HCl (312mg, 1.63mmol)、2.5 当量の HOBt (220mg, 1.63mmol) および 2.5 当量のトリエチルアミ

- ン (0.23ml、1.6mmol) を順次加えていった。3時間室温で攪拌した後、飽和重曹水を加えて反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン(2:1)で抽出した。これを飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル、酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、白色固体として標題化合物 (273mg、0.478mmol) を得た。(収率73.6%)

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 8.44 - 7.41 (m, 4 H), 6.84 (s, 2 H), 6.76 - 6.70 (m, 4 H), 5.95 (s, 4 H), 3.77 (brs, 4 H), 3.43 (s, 4 H), 3.41 (brs, 4 H), 2.95 (brs, 4 H), 2.35 (brs, 4 H).

実施例 2 3、実施例 2 4

- 10 N- (3- { [4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -1-ピペラジニル] カルボニル} フェニル) -4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミドと N- (3- { [4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -1-ピペラジニル] カルボニル} フェニル) -4-ベンジル-1-ピペラジンカルボキサミドの合成

- 15 トリホスゲン (151mg、0.510mmol) をTHF (2ml) に溶かして、氷冷下で攪拌した。これに実施例 2 1-5 で得た化合物 (345mg、1.02 mmol) をTHF (10ml) に溶かした溶液を30分間かけて滴下した。滴下後も氷冷下のまま1時間攪拌を続けた。1-フェニルピペラジン (165mg、1.02mmol) [実施例 2 3]、1-ベンジルピペラジン (180mg、1.02mmol) [実施例 2 4] をそれぞれフラスコに用意して、これらに上述の反応溶液の3分の1ずつを注ぎ、トリエチルアミンを溶液が塩基性になるまで加えた。
- 20 2つの反応液それぞれに飽和重曹水を加えて反応を終結させ、酢酸エチルで抽出した。これらをそれぞれ飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣を、各々、以下のようにして精製した。

実施例 2 3

- 25 N- (3- { [4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -1-ピペラジニル] カルボニル} フェニル) -4-フェニル-1-ピペラジンカルボキサミド
- カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=25:1) で精製することによ

って、標題化合物 (134mg、0.254mmol) を白色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 7.46 (d, 1 H, J = 7.33 Hz), 7.37 (t, 1 H), 7.33 - 7.27 (m, 3 H), 7.04 (d, 1 H, J = 7.69 Hz), 6.96 - 6.89 (m, 3 H), 6.84 (s, 1 H), 6.76 - 6.69 (m, 3 H), 5.94 (s, 2 H), 3.74 (brs, 2 H), 3.68 - 3.65 (m, 4 H), 3.43 (brs, 4 H), 3.25 - 3.22 (m, 4 H), 2.48 (brs, 2 H), 2.37 (brs, 2 H).

実施例 2 4

N- (3- { [4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -1-ピペラジニル] カルボニル} フェニル) -4-ベンジル-1-ピペラジニルカルボキサミド

10 カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=20:1) で精製することによって、標題化合物 (124mg、0.229mmol) を白色固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 7.43 (d, 1 H, J = 8.05 Hz), 7.35 - 7.25 (m, 7 H), 7.01 (d, 1 H, J = 7.51 Hz), 6.84 (s, 1 H), 6.74 (d, 1 H, J = 7.87 Hz), 6.71 (d, 1 H, J = 8.08 Hz), 6.59 (s, 1 H), 5.94 (s, 2 H), 3.74 (brs, 2 H), 3.54 - 3.42 (m, 10 H), 2.49 - 2.36 (m, 8 H)

15 実施例 2 5

4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -N- [3- ({ [4- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) -1-ピペラジニル] カルボニル} アミノ) フェニル] -1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

トリホスゲン (608mg、2.05mmol) を THF (3ml) に溶かして、氷冷下で攪拌した。

20 これにm-フェニレンジアミン (222mg、2.05mmol) を THF (40ml) に溶かした溶液を30分間かけて滴下した。滴下後も氷冷下のまま1時間攪拌を続け、1-ピペロニルピペラジン (1.35g、6.15mmol) を加えた後、室温に戻した。1時間後、飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。これを飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20:1) で精製することによって、標題化合物 (225mg、0.404mmol) を赤色油状物として得た。(収率：19.7%)

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 7.50 (s, 1 H), 7.16 (t, 1 H, J = 7.3 Hz), 7.02 (d,

2 H, $J = 7.5$ Hz), 6.86(s, 2 H), 6.76 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 6.72 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 6.42 (brs, 1 H), 6.40 (brs, 1 H), 5.95 (s, 4 H), 3.48 - 3.45 (m, 8 H), 3.44 (s, 4 H), 2.46 - 2.43 (m, 8 H).

実施例 2 6

- 5 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - {3 - [(4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル) カルボニル] フェニル} - 1 - ピペラジニルカルボキサミドの合成

実施例 2 6 - 1

3 - ({ [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル } アミノ) 安息香酸メチルの合成

- 10 トリホスゲン (2.01g, 6.78mmol) を THF (5ml) に溶かして、氷冷下で攪拌した。
これに実施例 2 1 - 1 で得た化合物 (2.05g, 13.6mmol) を THF (300ml) に溶かした
溶液を 1 時間かけて滴下した。滴下後も氷冷下のまま 1 時間攪拌を続け、1 - ピペロニル
ピペラジニル (2.24g, 10.2mmol) を加え、さらにトリエチルアミンを溶液が塩基性にな
るまで加えた後、室温に戻した。1.5 時間後、飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽
15 出した。これを飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去
した後、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30:1 → 20:1) で精
製することによって、標題化合物 (3.47g, 8.73mmol) を白色固体として得た。(収率
: 64.2%)

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.07 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.77 (d, 1 H, $J = 8$
20 .2 Hz), 7.56 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz), 7.40 (t, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (s, 1 H),
7.02 - 6.97 (m, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 4.24 (brs, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.33 (m, 6 H)

実施例 2 6 - 2

- 3 - ({ [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル } アミノ) 安息香酸の合成
25

実施例 2 6 - 1 で得た化合物 (202mg, 0.508mmol) を濃塩酸 (15 mL) に懸濁させ、攪拌すると徐々に溶けていった。60°C に加温し、2 時間半攪拌した後、塩酸を減圧

留去して、さらにトルエンで共沸留去することによって、標題化合物 (203mg、0.483 mmol) を白色固体として得た。(収率：95.1%)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 9.00 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.54 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.36 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.22 (s, 1 H),
5 7.05 - 6.92 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.07 (s, 2 H), 4.24 (brs, 4 H), 3.43 - 3.30 (m, 6 H).

実施例 2 6 - 3

4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - {3 - [(4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル) カルボニル] フェニル} - 1 - ピペラジンカルボキサミドの合成

10 実施例 2 6 - 2 で得た化合物 (63.3mg、0.151mmol) を DMF (1ml) に溶かして、1 - ベンジルピペラジン (22.7mg、0.151mmol)、WSC I - HCl (34.7mg、0.181mmol)、HOBt (24.5mg、0.181mmol) およびトリエチルアミン (0.10ml、0.76mmol) を順次加えていって、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水を加えて、酢酸エチル - トルエン(2:1)で抽出して、飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後
15 、濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=10:1) で精製することによって、標題化合物 (14.6mg、27.0 μmol) を白色アモルファスとして得た。(収率：17.9%)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.44 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.34 - 7.24 (m, 7 H),
6.99 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 6.86 (s, 2 H), 6.75 (s, 2 H), 5.95 (s, 2 H), 3.75
20 (brs, 2 H), 3.52 - 3.26(m, 10 H), 2.47 - 2.40 (m, 8 H).

実施例 2 7

4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - N - (4 - { [4 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルメチル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル} フェニル) - 1 - ピペラジンカルボキサミドの合成

25 実施例 2 6 - 2 で得た化合物 (54.1mg、0.129mmol) を DMF 1ml に溶かして、1 - フェニルピペラジン (20.9mg、0.129mmol)、WSC I - HCl (29.7mg、0.155mmol)、HOBt (20.9mg、0.155mmol) およびトリエチルアミン (0.09ml、0.6mmol) を順次加えてい

って、室温で2時間攪拌した。飽和重曹水を加えて、酢酸エチル-トルエン(2:1)で抽出して、飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製することによって、標題化合物(22.4mg、42.5 μ mol)を白色アモルファスとして得た。(収率:32.9%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.44 - 7.42 (m, 2 H), 7.35 - 7.25 (m, 2 H), 7.09 (d, 1 H, $J = 7.54$ Hz), 6.94 - 6.86 (m, 5 H), 6.75 (s, 2 H), 6.48 (s, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 3.78 (m, 2 H), 3.63 (m, 2 H), 3.50 - 3.49 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 3.17 (m, 4 H), 2.47 (m, 4 H).

実施例 28

- 10 1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [(1 - { [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] カルボニル} シクロブチル) カルボニル] ピペラジンの合成

- 1, 1-シクロブタンジカルボン酸(72mg、0.5mmol)、1-ピペロニルピペラジン(264mg、1.2mmol)、WSC I 塩酸塩(240mg、1.25mmol)およびHOBt(153mg、1.0mmol)をDMF(4ml)中に溶解させた後、室温下で15時間攪拌をした。反応液をトルエン/酢酸エチル(1/1)混合溶媒(40ml)希釈し、飽和炭酸水素カリウム水溶液で2回洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、標題化合物(274mg、0.5mmol)を得た。塩酸塩はこれをクロロホルム-エーテルに溶解させ、4N塩化水素/1,4-ジオキサン溶液を加えて、溶媒を留去した後、残渣の固体をエーテルで洗浄し濾取、乾燥することによって標題化合物を得た。(収率100%)

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 6.82 (s, 2 H), 6.75 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 6.70 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 5.94 (s, 4 H), 3.55-3.68 (m, 4 H), 3.39 (s, 4 H), 3.30 - 3.40 (m, 4 H), 2.20 - 2.80 (m, 12 H), 1.82 - 1.93 (m, 2 H).

同様に以下の実施例29から実施例44の化合物を合成した。

実施例 29

1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [((1 R*, 2 R*)
) - 2 - { [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジ
 ニル] カルボニル} シクロペンチル) カルボニル] ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 6.84 (s, 2 H), 6.75 (d, 2 H, J = 7.9Hz), 6.72 (d,
 5 2 H, J = 7.9Hz), 5.94 (s, 4 H) 3.50 - 3.68 (m, 10 H), 3.41 (s, 4 H), 2.30 -
 2.50 (m, 8 H), 2.00 - 2.10 (m, 2 H), 1.62 - 1.82 (m, 4 H).

実施例 3 0

1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [((1 R*, 2 S*)
) - 2 - { [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジ
 10 ニル] カルボニル} シクロヘキシル) カルボニル] ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 6.85 (s, 2 H), 6.73 (s, 4 H), 5.94 (s, 4 H), 3.62
 - 3.90 (m, 2 H), 3.35 - 3.55 (m, 4 H), 3.41 (s, 4 H), 2.78 - 2.85 (m, 2 H),
 2.20 - 2.62 (m, 8 H), 1.86 - 1.90 (m, 2 H), 1.48 - 1.70 (m, 4 H), 1.32 - 1.
 48 (m, 2 H).

15 実施例 3 1

1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - { (2 E) - 4 - [4
 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] - 4-オ
 キソ-2-ブテノイル} ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.38 (s, 2 H), 6.84 (s, 2 H), 6.74 (s, 4 H), 5.95
 20 (s, 4 H), 3.65 - 3.76 (m, 4 H), 3.53 - 3.64 (m, 4 H), 3.42 (s, 4 H), 2.31 -
 2.54 (m, 8 H).

実施例 3 2

1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [((1 R*, 2 R*)
) - 2 - { [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジ
 25 ニル] カルボニル} シクロブチル) カルボニル] ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 6.84 (s, 2 H), 6.73 (s, 4 H), 5.94 (s, 4 H), 3.72
 - 3.77 (m, 2 H), 3.57 - 3.60 (m, 4 H), 3.43 - 3.47 (m, 4 H), 3.40 (s, 4 H),

2.30 - 2.48 (m, 4 H), 2.09 - 2.12 (m, 4 H).

実施例 3 3

- 1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [(1 - { [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] カルボニル} シクロプロピル) カルボニル] ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 6.84 (s, 2 H), 6.75 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 6.71 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 5.94 (s, 4 H), 3.66 (br, 4 H), 3.57 (br, 4 H), 3.41 (s, 4 H), 2.35 (br, 8 H), 1.25 (br, 4 H).

実施例 3 4

- 10 1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - {5 - [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] - 3, 3-ジメチル-5-オキソペンタノイル} ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 6.84 (s, 2 H), 6.75 (d, 2 H, J = 7.9 Hz) 6.71 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 5.94 (s, 4 H), 3.59 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.52 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.41 (s, 4 H), 2.51 (s, 4 H), 2.36 - 2.39 (m, 8 H), 1.15 (s, 6 H).

実施例 3 5

- 20 1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - (4 - { [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] カルボニル} ベンゾイル) ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.42 (s, 4 H), 6.84 (s, 2 H), 6.75 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 6.72 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 5.95 (s, 4 H), 3.70 - 3.88 (br, 4 H), 3.44 (s, 4 H), 3.32 - 3.44 (br, 4 H), 2.45 - 2.58 (br, 4 H), 2.30 - 2.45 (br, 4 H).

25 実施例 3 6

- 1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [(4 - { [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] カルボニル} シ

クロヘキシル) カルボニル] ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 6.85 (s, 2 H), 6.75 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 6.72 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 5.94 (s, 4 H), 3.55 - 3.65 (br, 4 H), 3.41 (s, 4 H), 3.40 - 3.55 (br, 4 H), 2.55 - 2.65 (br, 2 H), 2.39 (brt, 8 H, J = 5.0 Hz), 1.95 - 2.08 (m, 4 H), 1.50 - 1.65 (m, 4 H).

実施例 3 7

1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [(2 - {2 - [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] - 2-オキソエチル} フェニル) アセチル] ピペラジン

10 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.20 - 7.28 (m, 2 H), 7.10 - 7.18 (m, 2 H), 6.83 (s, 2 H), 6.69 - 6.76 (m, 4 H), 5.94 (s, 4 H), 5.94 (s, 4 H), 3.69 (s, 4 H), 3.64 (brt, 4 H, J = 4.6 Hz), 3.47 (brt, 4 H, J = 4.6 Hz), 3.40 (s, 4 H), 2.41 (brt, 4 H, J = 4.6 Hz), 2.33 (brt, 4 H, J = 4.6 Hz).

実施例 3 8

15 1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [(2 E) - 3 - (4 - {(1 E) - 3 - [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] - 3-オキソ-1-プロペニル} フェニル) - 2-プロペノイル] ピペラジン

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.64 (d, 2 H, J = 15.5 Hz), 7.50 (s, 4 H), 6.86 (s, 2 H), 6.88 (d, 2 H, J = 15.5 Hz), 6.75 (s, 4 H), 3.70 - 3.80 (br, 4 H), 3.60 - 3.70 (br, 4 H), 3.45 (s, 4 H), 2.47 (brt, 8 H, J = 5 Hz).

実施例 3 9

25 1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [3 - (3 - {3 - [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] - 3-オキソプロピル} フェニル) プロパノイル] ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.19 (d, 1 H, J = 7.3 Hz), 7.03 - 7.06 (m, 3 H), 6.83 (s, 2 H), 6.75 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 6.71 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 5.94 (s

, 4 H), 3.62 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.39 (s, 4 H), 3.38 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.93 (dd, 4 H, J = 7.3, 8.3 Hz), 2.59 (dd, 4 H, J = 7.3, 8.3 Hz), 2.37 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.29 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz).

実施例 4 0

5 1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [3 - (4 - {3 - [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] - 3-オキソプロピル} フェニル) プロパノイル] ピペラジン

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ 11.20 - 11.00 (br, 2 H), 7.21 (s, 2 H), 7.13 (s, 4 H), 7.00 (s, 4 H), 6.07 (s, 4 H), 4.40 - 4.51 (m, 2 H), 4.21 (br, 4 H),
10 4.00 - 4.11 (m, 2 H), 3.20 - 3.50 (m, 8 H), 2.55 - 3.11 (m, 12 H).

実施例 4 1

1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - [(3 - {2 - [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] - 2-オキソエチル} フェニル) アセチル] ピペラジン

15 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.09 - 7.11 (m, 3 H), 6.81 (s, 2 H), 6.71 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 6.70 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 5.92 (s, 4 H), 3.69 (s, 4 H), 3.63 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.41 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.36 (s, 4 H), 2.37 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.24 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz).

実施例 4 2

20 1 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 4 - (4 - {2 - [4 - (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル) - 1-ピペラジニル] - 2-オキソエチル} ベンゾイル) ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.36 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.26 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.85 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.77 - 6.68 (m, 4 H), 5.94 (s, 2 H), 5.93
25 (s, 2 H), 3.70 - 3.88 (br, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 3.64 (brt, 2 H, J = 5.0 Hz), 3.38 - 3.44 (m, 8 H), 2.25 - 2.58 (m, 8 H).

実施例 4 3

1 - [4 - (2 - オキソ - 2 - {4 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 -
 - ピペラジニル} エチル) ベンゾイル] - 4 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジ
 ル] ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.54 - 7.59 (m, 4 H), 7.35 - 7.48 (m, 6 H), 7.25
 5 - 7.28 (m, 2 H), 3.61 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.47 (s, 4 H), 3.45 (brt, 4 H,
 J = 5.0 Hz), 2.37 - 2.41 (m, 8 H), 2.30 (brt, 4 H, J = 7.9 Hz), 1.55 - 1.70
 (m, 4 H), 1.30 - 1.43 (m, 4 H).

実施例 4 4

1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 4 - { [1 - ({4 - [4 - (トリ
 10 フルオロメチル) ベンジル] - 1 - ピペラジニル} カルボニル) シクロプロピル] カ
 ルボニル} ピペラジン

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, J = 7.9 Hz), 7.44 (d, 4 H, J = 7.9H
 z), 3.65 - 3.75 (br, 4 H), 3.55 (s, 4 H), 3.55 - 3.65 (br, 4 H), 2.30 - 2.45
 (br, 8 H), 1.26 (br, 4 H).

15 実施例 4 5

4 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - N - {5 - [({4 - [4 - (トリ
 フルオロメチル) ベンジル] - 1 - ピペラジニル} カルボニル) アミノ] ペンチル}
 - 1 - ピペラジニルカルボキサミドの合成

トリホスゲン (70 mg、0.236 mmol) の THF (1 ml) の溶液に、p
 20 - トリフルオロメチルベンジルピペラジン塩酸塩 (160 mg、0.52 mmol)
 、ジイソブチルエチルアミン (135 mg、1.04 mmol) および THF (3 ml)
 1) の懸濁液を、-70 ~ -60℃にて10分間かけて加えた。この反応液を攪拌下
 、1時間かけて室温まで昇温した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え
 、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾
 25 燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣にペンタメチレンジアミン (22 mg、0.
 215 mmol)、トリエチルアミン (60 mg、0.593 mmol) および TH
 F (1 ml) を加えた。室温にて2時間攪拌した後、ペンタメチレンジアミン (10

mg、0.098 mmol) を追加し、40℃にてさらに10分間加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝20：1→5：1）にて分離精製し標題化合物を得た。2塩酸塩はこれに塩酸ジオキサン溶液を加え、溶媒を減圧留去することによって得た。（収率42%）

2塩酸塩：

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ 11.2 (br, 2 H), 8.32 (s, 8 H), 6.75 (brs, 2 H), 4.42 (s, 4 H), 4.05 - 4.01 (m, 4 H), 3.35 - 2.86 (m, 16 H), 1.45 - 1.20 (m, 6 H).

同様に以下の実施例46から実施例48の化合物を合成した。

実施例46

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{4-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ]ブチル}-1-ピペラジニルカルボキサミド

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.3 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 8.3 Hz), 4.79 (br, 2 H), 3.56 (s, 4 H), 3.37 (t, 8 H, J = 5.0 Hz), 3.28 - 3.24 (m, 4 H), 2.42 (t, 8 H, J = 5.0 Hz), 1.57 - 1.52 (m, 4 H).

実施例47

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{3-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル)カルボニル)アミノ]プロピル}-1-ピペラジニルカルボキサミド

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.3 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 8.3 Hz), 5.4 (br, 2 H), 3.56 (s, 4 H), 3.40 (t, 8 H, J = 5.0 Hz), 3.35 - 3.28 (m, 4 H), 2.43 (t, 8 H, J = 5.0 Hz), 1.65 - 1.60 (m, 4 H).

実施例48

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-{2-[(4-[4-(トリ

フルオロメチル) ベンジル] - 1 - ピペラジニル} カルボニル) アミノ] エチル} -
1 - ピペラジンカルボキサミド

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 7.9 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 7.9 Hz), 5.56 (br, 2 H), 3.56 (s, 4 H), 3.37 (t, 8 H, J = 5.0 Hz), 3.36 - 3.33 (m, 4 H), 2.42 (t, 8 H, J = 5.0 Hz).

実施例 4 9

1, 3 - ビス (2 - オキソ - 2 - {4 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - ピペラジニル} エチル) - 2 - イミダゾリジノンの合成

実施例 4 9 - 1

10 [3 - (2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソエチル) - 2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニル] 酢酸 tert - ブチルの合成

エチレン尿素 (430 mg, 5.0 mmol) を THF (24 ml) 中に溶解させた後、60%水素化ナトリウム (440 mg, 11 mmol) を少しずつ加え、40 ~ 50℃で30分間攪拌した。ブロム酢酸 tert - ブチルエステル (2.05 g) の THF (15 3 ml) 溶液を滴下し、60℃下で3時間攪拌した。水 (50 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、粗生成物 1.1 g をシリカゲルカラムクロマト精製 (展開溶媒ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1) し、標題化合物 (510 mg, 1.6 mmol) を得た。(収率32.4%)

20 ¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ 3.89 (s, 4 H), 3.50 (s, 4 H), 1.46 (s, 18 H).

実施例 4 9 - 2

3 - (カルボキシメチル) - 2 - オキソ - 1 - イミダゾリジニル] 酢酸の合成

実施例 4 9 - 1 で得た化合物 (500 mg, 1.6 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (20 ml) 中に溶解させた後、4N塩化水素/1, 4 - ジオキサン (20 ml) と酢酸 (20 ml) を加え、40℃下で7時間攪拌した。溶媒を留去した後、トルエンで残留している酢酸を共沸させて乾燥した。標題化合物 (323 mg, 1.6 mmol) を得た。(収率100%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 270 MHz) δ 12.67 (br, 2 H), 3.81 (s, 4 H), 3.38 (s, 4 H).

実施例 49-3

1, 3-ビス(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-2-イミダゾリジノンの合成

- 5 実施例 49-2 で得た化合物 (101 mg, 0.5 mmol)、N-(4-トリフルオロベンジル)ピペラジン (293 mg, 1.2 mmol)、WSC I 塩酸塩 (240 mg, 1.25 mmol) および HOBt (153 mg, 1.0 mmol) を DMF (4 ml) 中に溶解させた後、室温で 48 時間攪拌をした。反応液をトルエン/酢酸エチル (1/1) 混合溶媒 (40 ml) で希釈し、飽和炭酸水素カリウム水溶液
- 10 で 2 回洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を留去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマト精製 (展開溶媒クロロホルム/メタノール = 50/1 ~ 30/1) し、標題化合物 (283 mg, 0.43 mmol) を得た。2 塩酸塩は標題化合物をクロロホルム-エーテルに溶解させた後、4 N 塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液を加えて溶媒を留去し、残渣の固体をエーテル
- 15 で洗浄し濾取、乾燥させて得た。(収率 80.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.58 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.44 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 4.02 (s, 4 H), 3.61 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 3.56 (s, 4 H), 3.52 (s, 4 H), 3.48 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 2.50 - 2.40 (m, 8 H).

実施例 49 と同様に、実施例 50 から実施例 55 までの化合物を合成した。

20 実施例 50

1,3-ビス(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-2-イミダゾリジノンの合成

- $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34 (d, 4 H, $J = 8.4$ Hz), 7.16 (d, 4 H, $J = 8.4$ Hz), 4.02 (s, 4 H), 3.60 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 3.52 (s, 4 H), 3.50 (s, 4 H),
- 25 3.47 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 2.39 - 2.46 (m, 8 H).

実施例 51

1,3-ビス{2-[4-(4-エチルベンジル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル}-2-イミダゾ

リジノン

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.21 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 7.15 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 4.01 (s, 4 H), 3.59 (t, 4 H, $J = 4.9$ Hz), 3.51 (s, 4 H), 3.48 (s, 4 H),
 3.46 (t, 4 H, $J = 4.9$ Hz), 2.64 (q, 4 H, $J = 7.6$ Hz), 2.38 – 2.46 (m, 8 H),
 5 1.23 (t, 6 H, $J = 7.6$ Hz).

実施例 5 2

1,3-ビス{2-[4-(3,4-ジメチルベンジル)-1-ピペラジニル]-2-オキシエチル}-2-イミ
 ダゾリジノン

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.09 – 7.00 (m, 6 H), 4.00 (s, 4 H), 3.59 (t, 4 H
 10 , $J = 4.8$ Hz), 3.51 (s, 4 H), 3.45 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 3.45 (s, 4 H), 2.38
 – 2.46 (m, 8 H), 2.25 (s, 6 H), 2.24 (s, 6 H).

実施例 5 3

1,3-ビス{2-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-2-オキシエチル}-2-イミ
 ダゾリジノン

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.21 (d, 4 H, $J = 8.6$ Hz), 6.85 (d, 4 H, $J = 8.6$
 Hz), 4.01 (s, 4 H), 3.80 (s, 6 H), 3.59 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 3.51 (s, 4 H),
 3.47 – 3.43 (m, 8 H), 2.38 – 2.46 (m, 8 H).

実施例 5 4

1,3-ビス{2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-1-ピペラジニル]-2-オキシ
 20 エチル}-2-イミダゾリジノン

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.84 (s, 2 H), 6.70 – 6.77 (m, 4 H), 5.94 (s, 4 H
), 4.01 (s, 4 H), 3.59 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 3.52 (s, 4 H), 3.46 (t, 4 H, J
 = 4.8 Hz), 3.42 (s, 4 H), 2.35 – 2.44 (m, 8 H).

実施例 5 5

25 1,3-ビス{2-[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]-2-オキシエチル}-2-イミダゾ
 リジノンの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.30 – 7.24 (m, 8 H), 4.01 (s, 4 H), 3.64 – 3.59

(m, 4 H), 3.52 (s, 4 H), 3.49 - 3.45 (m, 4 H), 3.47 (s, 4 H), 2.44 - 2.39 (m, 8 H).

実施例 5 6

1- $\{2-[4-(1,3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル})-1\text{-ピペラジニル}]-2\text{-オキソエチル}$
 5 }-3-(2-オキソ-2- $\{4-[4-(\text{トリフルオロメチル})\text{ベンジル}]-1\text{-ピペラジニル}\}$ エチル)-2
 -イミダゾリジノンの合成

実施例 5 6 - 1

[2-オキソ-3-(2-オキソ-2- $\{4-[4-(\text{トリフルオロメチル})\text{ベンジル}]-1\text{-ピペラジニル}\}$
 エチル)-1-イミダゾリジニル]酢酸メチルの合成

10 [3-(カルボキシメチル)-2-オキソ-1-イミダゾリジニル]酢酸 (105 mg、0.519 mmol)
) を塩化メチレン (10 ml) に懸濁させ、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペ
 ラジン (127 mg、0.519 mmol)、トリエチルアミン (220 μ l、1.6 mmol)、N, N-ビ
 ス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (132 mg、0.519 mmol) を
 加えて、3時間室温攪拌した。溶液に塩化チオニル (190 μ l、2.6 mmol)、メタノー
 15 ル (10 ml) を加えて、さらに3時間室温攪拌した。飽和重曹水で反応を終結させた後
 、クロロホルムで抽出し、有機層は飽和重曹水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥
 した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ
 チル：メタノール=10：1→クロロホルム：メタノール=10：1) で精製することによ
 り、黄色油状物として標題化合物 (144 mg、62.7%) を得た。

20 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.59 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.1
 Hz), 4.03 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.68 - 3.60 (m, 2 H), 3.61
 (s, 2 H), 3.55 - 3.48 (m, 2 H), 3.52 (s, 4 H), 2.52 - 2.45 (m, 4 H).

実施例 5 6 - 2

1- $\{2-[4-(1,3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル})-1\text{-ピペラジニル}]-2\text{-オキソエチル}$
 25 }-3-(2-オキソ-2- $\{4-[4-(\text{トリフルオロメチル})\text{ベンジル}]-1\text{-ピペラジニル}\}$ エチル)-2
 -イミダゾリジノンの合成

[2-オキソ-3-(2-オキソ-2-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル]

エチル)-1-イミダゾリジニル]酢酸メチル (53.0 mg、0.120 mmol) をTHF (3 ml) に溶かして、ナトリウムメトキシド (25.9 mg、0.479 mmol) を加えて、60°Cで1.5時間攪拌した。室温に放冷した後、1-ピペロニルピペラジン (29.1 mg、0.132 mmol)、N,N-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド (33.6 mg、0.132 mmol) を加えて、3時間室温で攪拌した。水を加えて反応を終結させ、クロロホルムで抽出した。有機層は、飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=10：1→クロロホルム：メタノール=10：1) で精製することにより、無色アモルファスとして標題化合物 (52.7mg、69.7%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 6.84 (s, 1 H), 6.74 (s, 2 H), 5.94 (s, 2 H), 4.02 (s, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 3.61 - 3.56 (m, 4 H), 3.52 (s, 4 H), 3.50 - 3.44 (m, 4 H), 3.42 (s, 4 H), 2.44 - 2.41 (m, 8 H).

実施例 5 6 と同様に、実施例 5 7、実施例 5 8 の化合物を合成した。

15 実施例 5 7

1-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-3-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-2-イミダゾリジノンの合成

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.34 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.16 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 4.02 (s, 4 H), 3.65 - 3.55 (m, 4 H), 3.56 (s, 2 H), 3.52 (s, 4 H), 3.50 (s, 2 H), 3.55 - 3.45 (m, 4 H), 2.46 - 2.43 (m, 8 H).

実施例 5 8

1-{2-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル}-3-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-2-イミダゾリジノンの合成

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 8.2

Hz), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 6.85 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 4.02 (s, 2 H), 4.01 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.62 – 3.55 (m, 4 H), 3.52 (s, 4 H), 3.50 – 3.42 (m, 4 H), 3.45 (s, 4 H), 2.46 – 2.39 (m, 8 H).

実施例 5 9

- 5 1,3-ビス(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-2-イミダゾリジノンの合成

実施例 5 9 – 1

3-[3-(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)-2-オキソ-1-イミダゾリジニル]プロパン酸tert-ブチルの合成

- 10 エチレン尿素 (1.20 g, 13.9 mmol) を DMF (200 ml) に溶かし、炭酸カリウム (3.85 g, 27.9 mmol)、アクリル酸tert-ブチル (5.34g, 41.7 mmol)、塩化トリエチルベンジルアンモニウム (633 mg, 2.78 mmol) を順次加えて80°Cで7.5時間攪拌した。反応液を室温へ冷した後、水を加えて、酢酸エチル-トルエン (3:1) で抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で精製することにより、無色油状物として標題化合物 (3.07 g, 64.5%) を得た。
- 15 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.45 (t, 4 H, $J = 6.8$ Hz), 3.31 (s, 4 H), 2.45 (t, 4 H, $J = 6.8$ Hz), 1.44 (s, 18 H).

実施例 5 9 – 2

- 20 3-[3-(2-カルボキシエチル)-2-オキソ-1-イミダゾリジニル]プロパン酸の合成

3-[3-(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)-2-オキソ-1-イミダゾリジニル]プロパン酸tert-ブチル (2.82 g, 8.23 mmol) を酢酸 (10 ml) に溶かした後、4N塩酸-ジオキサン (10 ml) を加えて、40°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧留去して、トルエンで共沸することにより、白色粉末として標題化合物 (1.89 g, quant.) を得た。

- 25 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 12.23 (s, 2 H), 3.27 (t, 4 H, $J = 7.2$ Hz), 3.23 (s, 4 H), 2.39 (t, 4 H, $J = 7.2$ Hz).

実施例 5 9 – 3

1,3-ビス(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-2-イミダゾリジノンの合成

- 3-[3-(2-カルボキシエチル)-2-オキソ-1-イミダゾリジニル]プロパン酸 (820 mg、3.56 mmol) をDMF (50 ml) に溶かして、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (1.83 g、7.48 mmol)、WSC (1.43 g、7.48 mmol)、HOBt (1.01 g、7.48 mmol) を順次加えて、40°Cで5時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、飽和重曹水を加えて、反応を終結させた。酢酸エチル-トルエン (3:1) で抽出した後、有機層は飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) で精製することにより、無色アモルファスとして標題化合物 (2.16 g、88.9%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.44 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 3.62 (t, 4 H, J = 4.8 Hz), 3.56 (s, 4 H), 3.49 (t, 4 H, J = 4.8 Hz), 3.46 (t, 4 H, J = 6.8 Hz), 3.38 (s, 4 H), 2.57 (t, 4 H, J = 6.8 Hz), 2.42 (quint, 8 H, J = 4.8 Hz).

- 15 実施例 59と同様に、実施例 60から実施例 65までの化合物を合成した。

実施例 60

1,3-ビス{3-[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピル}-2-イミダゾリジノンの合成

- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31 - 7.25 (m, 8 H), 3.62 (brs, 4 H), 3.47 - 3.55 (m, 8 H), 3.46 (t, 4 H, J = 6.8 Hz), 3.37 (s, 4 H), 2.57 (t, 4 H, J = 6.8 Hz), 2.38 - 2.48 (m, 8 H).

実施例 61

1,3-ビス(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-2-イミダゾリジノンの合成

- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.34 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.17 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 3.61 (t, 4 H, J = 4.8 Hz), 3.50 (s, 4 H), 3.48 - 3.45 (m, 4 H), 3.46 (t, 4 H, J = 7.2 Hz), 3.37 (s, 4 H), 2.57 (t, 4 H, J = 7.2 Hz), 2.43 - 2.36 (m

, 8 H).

実施例 6 2

1,3-ビス{3-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピル}-2-イミ
ダゾリジノンの合成

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.21 (d, 4 H, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (d, 4 H, $J = 8.8$ Hz), 3.80 (s, 6 H), 3.60 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 3.48 - 3.44 (m, 12 H), 3.36 (s, 4 H), 2.56 (t, 4 H, $J = 7.2$ Hz), 2.41 - 2.36 (m, 8 H).

実施例 6 3

1,3-ビス{3-[4-(4-エチルベンジル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピル}-2-イミ
10 ズリジノンの合成

- ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.22 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 3.61 (brs, 4 H), 3.48 (s, 4 H), 3.48 - 3.44 (m, 4 H), 3.46 (t, 4 H, $J = 7.2$ Hz), 3.36 (s, 4 H), 2.64 (q, 4 H, $J = 7.6$ Hz), 2.56 (t, 4 H, $J = 7.2$ Hz), 2.37 - 2.46 (m, 8 H), 1.24 (t, 6 H, $J = 7.6$ Hz).

15 実施例 6 4

1,3-ビス{3-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピル}-2-イ
ミダゾリジノンの合成

- ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.44 - 7.46 (m, 2 H), 7.40 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.19 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 3.64 (brs, 4 H), 3.54 - 3.45 (m, 4 H), 3.49 (s, 4
20 H), 3.46 (t, 4 H, $J = 6.9$ Hz), 3.38 (s, 4 H), 2.57 (t, 4 H, $J = 6.9$ Hz), 2.40 - 2.51 (m, 8 H).

実施例 6 5

1,3-ビス(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロ
ピル)テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンの合成

25 実施例 6 5 - 1

3-[3-(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)-2-オキソテトラヒドロ-1(2H)-ピリミジ
ニル]プロパン酸tert-ブチルの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.54 (t, 4 H, $J = 7.0$ Hz), 3.29 (t, 4 H, $J = 5.9$ Hz), 2.49 (t, 4 H, $J = 7.0$ Hz), 1.91 (quint, 2 H, $J = 5.9$ Hz), 1.44 (s, 18 H).

実施例 6 5 - 2

5 3-[3-(2-カルボキシエチル)-2-オキソテトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル]プロパン酸の合成

3-[3-(3-tert-ブトキシ-3-オキソプロピル)-2-オキソテトラヒドロ-1(2H)-ピリミジニル]プロパン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.281 mmol) を酢酸 (5 ml) に溶かして、4N塩酸-ジオキサン (2.5 ml) を加えて、60°Cで3時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、トルエンで共沸することにより、白色粉末として標題化合物 (67.1 mg, quant.) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 12.18 (s, 2 H), 3.38 (t, 4 H, $J = 7.2$ Hz), 3.22 (t, 4 H, $J = 5.6$ Hz), 2.39 (t, 4 H, $J = 7.2$ Hz), 1.81 (quint, 2 H, $J = 5.6$ Hz).

15 実施例 6 5 - 3

1,3-ビス(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 3.61 (t, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 3.55 (s, 4 H), 3.55 - 3.52 (m, 8 H), 3.33 (t, 4 H, $J = 6.0$ Hz), 2.61 (t, 4 H, $J = 7.0$ Hz), 2.37 - 2.45 (m, 8 H), 1.91 (quint, 2 H, $J = 6.0$ Hz).

実施例 5 9、実施例 6 5と同様に、実施例 6 6、実施例 6 7の化合物を合成した。

実施例 6 6

1,3-ビス{3-[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピル}テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.29 (d, 4 H, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (d, 4 H, $J = 8.5$ Hz), 3.61 (t, 4 H, $J = 5.2$ Hz), 3.55 - 3.50 (m, 8 H), 3.47 (s, 4 H), 3.33 (t

, 4 H, J = 6.0 Hz), 2.60 (t, 4 H, J = 7.2 Hz), 2.39 (quint, 8 H, J = 5.2 Hz), 1.90 (quint, 2 H, J = 6.0 Hz).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 (d, 4 H, J = 8.5 Hz), 7.24 (d, 4 H, J = 8.5 Hz), 3.61 (t, 4 H, J = 5.2 Hz), 3.55 – 3.50 (m, 8 H), 3.47 (s, 4 H), 3.33 (t, 4 H, J = 6.0 Hz), 2.60 (t, 4 H, J = 7.2 Hz), 2.36 – 2.44 (m, 8 H), 1.90 (quint, 2 H, J = 6.0 Hz).

実施例 6 7

1,3-ビス{3-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-3-オキソプロピル}テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノンの合成

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.45 (m, 2 H), 7.40 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.19 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 3.70 – 3.50 (m, 8 H), 3.53 (t, 4 H, J = 7.2 Hz), 3.49 (s, 4 H), 3.33 (t, 4 H, J = 5.8 Hz), 2.61 (t, 4 H, J = 7.2 Hz), 2.37 – 2.52 (m, 8 H), 1.92 (quint, 2 H, J = 5.8 Hz).

実施例 6 8

N-(4-{[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

実施例 6 8 – 1

4-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル]カルボニル)アミノ]安息香酸メチルの合成

トリホスゲン (3.83g, 12.9 mmol) を THF (5 ml) に溶かし、0°C で攪拌した。0°C に保ったまま、THF (220 ml) に溶かした 4-アミノ安息香酸メチル (4.49 g, 29.7 mmol) の溶液を 1.5 時間かけて滴下した。30 分間、0°C で攪拌した後、室温にて 3 時間攪拌した。続いて、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (10.9 g, 44.6 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて反応を終結させ、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶かして、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 10 : 1 → 酢酸エチル) で精製することにより、白色

固体として標題化合物 (5.54g、44.3%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.87 – 7.96 (m, 2 H), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.40 – 7.49 (m, 4 H), 6.96 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.57 (s, 2 H), 3.53 (t, 4 H, $J = 4.9$ Hz), 2.46 (t, 4 H, $J = 4.9$ Hz).

5 実施例 6 8 – 2

4-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル)カルボニル]アミノ]安息香酸塩酸塩の合成

4-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル)カルボニル]アミノ]安息香酸メチル (5.54g、13.1 mmol) を濃塩酸 (300 ml) に懸濁させ、60°C で 3.5 時間攪拌した。室温に下げた後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にアセトニトリルを加えて共沸させることにより、白色固体として標題化合物 (5.85 g、quant.) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.92 (s, 1 H), 7.86 – 7.82 (m, 5 H), 7.84 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 4.45 (s, 2 H), 4.26 (m, 2 H), 3.33 (m, 4 H), 3.08 (m, 2 H).

実施例 6 8 – 3

N-(4-{[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

4-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル)カルボニル]アミノ]安息香酸 (102mg、0.230 mmol) を DMF (3 ml) に溶かして、1-ピペロニルピペラジニル (68.2mg、0.310 mmol)、WSC (56.1 mg、0.293 mmol)、HOBt (42.2 mg、0.312 mmol)、トリエチルアミン (80 μ l) を順次加えていって、40°C で 3 時間攪拌した。室温に下げて、終夜攪拌した後、反応液に飽和重曹水を加えて反応を終結させた。酢酸エチル-トルエン (2 : 1) で抽出して、飽和重曹水で洗浄した。次いで、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1 $\rightarrow$ 10 : 1) で精製し、得られた白色アモルファスをクロロホルム (2 ml) に溶かして、4N 塩酸-ジオキサン (2 ml) を加

えた。この懸濁液の溶媒を減圧留去して、トルエンで共沸させることにより、白色固体として標題化合物 (87 mg、55%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.59 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.36 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 7.32 (d, 2 H, J = 8.9 Hz), 6.85 (s, 1 H), 6.75 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 6.72 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 6.55 (s, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 3.85 - 3.43 (m, 4 H), 3.59 (s, 2 H), 3.52 (t, 4 H, J = 5.1 Hz), 3.43 (s, 2 H), 2.55 - 2.30 (m, 4 H), 2.49 (t, 4 H, J = 5.1 Hz).

実施例 6 8 - 3 と同様に、実施例 6 9 の化合物を合成した。

実施例 6 9

10 N-(4-{[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.59 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.36 - 7.24 (m, 8H), 6.73 (s, 1 H), 3.90 - 3.45 (m, 6 H), 3.59 (s, 2 H), 3.52 (t, 4 H, J = 5.1 Hz), 2.60 - 2.35 (m, 4H), 2.48 (t, 4 H, J = 5.1 Hz).

15 実施例 6 8 と同様に、実施例 7 0 から実施例 7 3 までの化合物を合成した。

実施例 7 0

N-(3-{[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

実施例 7 0 - 1

20 3-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル)カルボニル]アミノ]安息香酸メチルの合成

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.88 (t, 1 H, J = 1.9 Hz), 7.76 - 7.69 (m, 2 H), 7.60 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.36 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.46 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 3.53 (t, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.51 (t, 4 H, J = 5.0 Hz).

実施例 7 0 - 2

3-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル)カルボニル]アミノ]安

息香酸塩酸塩の合成

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.01 (s, 1 H), 8.01 – 8.11 (m, 1 H), 7.85 – 7.65 (m, 6 H), 7.53 (d, 1 H, $J = 6.2$ Hz), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.26 – 4.22 (m, 2H), 3.20 – 3.40 (m, 4H), 3.00 – 3.11 (m, 2H).

5 実施例 7 0 – 3

N-(3-{[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.59 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.42 – 7.35 (m, 1 H), 7.28 – 7.21 (m, 2 H), 7.00 – 6.91 (m, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.76 – 6.73 (m, 2H), 5.94 (s, 2 H), 3.76 (brs, 4 H), 3.57 (s, 2 H), 3.50 (t, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 3.43 (s, 2 H), 2.46 (t, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 2.30 – 2.42 (m, 4H).

実施例 7 1

N-(3-{[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.59 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.43 – 7.23 (m, 7 H), 6.99 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 6.83 (s, 1 H), 3.75 (m, 4 H), 3.58 (s, 2 H), 3.50 (t, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 3.48 (s, 2 H), 2.46 (t, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 2.36 (m, 4H).

20 実施例 7 2

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N-[3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

実施例 7 2 – 1

3-({[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アミノ)安息香酸メチルの合成

^1H -NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ 9.07 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.74 – 7.80 (m, 1 H), 7.56 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz), 7.40 (t, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (s, 1 H), 7.02 –

6.97(m, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 4.24 (brs, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 3.33 (s, 6 H).

実施例 7 2 - 2

3-([4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル)アミノ)安息香酸塩酸塩の合成

- 5 ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ 9.00 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 1 H), 7.54 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.36 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.22 (s, 1 H), 7.05 - 6.92 (m, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 6.07 (s, 2 H), 4.24 (brs, 4 H), 3.43 - 3.30 (m, 6 H).

実施例 7 2 - 3

- 10 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル)カルボニル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミドの合成
- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.57 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.40 - 7.38 (m, 2 H), 7.30 - 7.25 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H, J = 7.3 Hz), 6.86 (s, 1 H), 6.78 - 6.68 (m, 3 H), 5.95 (s, 2 H), 3.76 (brs, 4 H), 3.57 (s, 2 H), 3.49 (t, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.44 (s, 2 H), 2.34 - 2.55 (m, 8H).
- 15

実施例 7 3

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N-(3-[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル)フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミドの合成

- ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.41 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.33 - 7.36 (m, 1 H), 7.30 - 7.23 (m, 5 H), 6.99 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 6.85 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 6.77 - 6.74 (m, 2 H), 5.95 (s, 2 H), 3.74 (brs, 4 H), 3.48 (t, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.47 (s, 2 H), 3.44 (s, 2 H), 2.44 (t, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.36 - 2.43 (m, 4H).
- 20

実施例 7 4

- 25 4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[6-([4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル]カルボニル)-3-ピリジニル]-1-ピペラジンカルボキサミドの合成

実施例 7 4 - 1

6-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ニコチン酸の合成

2,5-ピリジンジカルボン酸 (2.34g、14.0 mmol) をDMF (35 ml) に溶かし、WSC (2.68 g、14.0 mmol)、HOBt (1.89 g、14.0 mmol)、トリエチルアミン (7.8 ml、56 mmol)、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (3.42 g、14.0 mmol) を順次加えて、終夜攪拌した。水を加えて反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン (2 : 1) で抽出した。得られた水層に濃塩酸を少しずつ加えて酸性にし、pHをおよそ3にして、酢酸エチルで数回抽出した。有機層は無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製することにより、白色固体として標題化合物 (1.78 g、32.3%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.04 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 8.36 (dd, 1 H, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 7.97 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 3.67 (m, 4 H), 3.62 (s, 2 H), 2.47 (brs, 2 H), 2.37 - 2.52 (m, 2 H).

実施例 7 4 - 2

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[6-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)-3-ピリジニル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

6-(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル)カルボニルニコチン酸 (198 mg、0.503 mmol) をトルエン (10 ml) に溶かし、DPPA (277 mg、1.01 mmol)、トリエチルアミン (140 μ l、1.0 mmol) を加えて、100°C で 4.5 時間攪拌した。1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (147 mg、0.604 mmol) を加えて、そのまま 100°C で 2 時間攪拌した。室温に冷却して、飽和重曹水で反応を終結させ、クロロホルムで抽出した。有機層は、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製することにより、白色アモルファスとして標題化合物 (110mg、34.5%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.42 (d, 1 H, $J = 2.3$ Hz), 7.80 (dd, 1 H, $J = 2.3, 8.4$ Hz), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.48 - 7.45 (m, 5 H), 7.41 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 3.76 - 3.82 (br, 2 H), 3.53 - 3.65 (m, 10 H), 2.53 - 2.43 (m, 8 H).

5 実施例 7 5

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[6-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)-3-ピリダジニル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成
実施例 7 5 - 1

6-アミノ-3-ピリダジンカルボニトリルの合成

- 10 3-アミノ-6-クロロピリダジン (3.70 g, 28.6 mmol) を DMF (30 ml) に溶かして、60 % シアン化亜鉛 (6.15 g, 31.4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (6.61 g, 5.72 mmol) を加えて、80°C で 21 時間攪拌した。反応液を室温に放冷して、氷冷した飽和重曹水に加えた。酢酸エチル-トルエン (3 : 1) で抽出し、有機層は飽和重曹水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、白色粉末として標題化合物 (2.17 g, 63.2%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.66 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz), 7.38 (brs, 2 H), 6.75 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz).

実施例 7 5 - 2

- 20 6-アミノ-3-ピリダジンカルボン酸の合成

6-アミノ-3-ピリダジンカルボニトリル (28.8 mg, 0.240 mmol) を 480 μl の 2N の水酸化ナトリウム水溶液に懸濁させ、100°C で 4 時間攪拌した。室温へ放冷した後、濃塩酸を少しずつ加えて pH をおよそ 1 にした。反応液を氷冷攪拌すると、固体が析出してきたので、これを濾別、乾燥することにより、白色固体として標題化合物 (27.8 mg, 83.3%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.49 (brs, 2 H), 7.88 (d, 2 H, $J = 9.5$ Hz), 7.23 (d, 2 H, $J = 9.5$ Hz).

実施例 7 5 - 3

6-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)-3-ピリダジナミンの合成

6-アミノ-3-ピリダジンカルボン酸 (22.7 mg、0.163 mmol) を 3ml の DMF (3 ml) に溶かし、WSC (37.5 mg、0.196 mmol)、HOBt (26.5 mg、0.196 mmol)、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (47.9 mg、0.196 mmol) を順次加えて、室温で 1 日間、攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて、反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン (3 : 1) で抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル → 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) で精製した。白色粉末として標題化合物 (41.2 mg、69.2%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.62 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.56 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 6.85 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 5.14 (brs, 2 H), 3.85 - 4.05 (m, 4 H), 3.74 (brs, 2 H), 2.70 (brs, 4 H).

15 実施例 7 5 - 4

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[6-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)-3-ピリダジニル]-1-ピペラジンカルボキサミドの合成

6-(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)-3-ピリダジナミン (31.7 mg、0.0868 mmol) を DMF (3 ml) に溶かして、トリホスゲン (12.9 mg、0.0434 mmol)、トリエチルアミン (48 μl、0.35 mmol) を加えて、80°C で 1.5 時間攪拌した。室温に放冷した後、反応液に飽和重曹水を加えて反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン (3 : 1) で抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を 2ml の DMF (2 ml) に溶かし、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (10.5 mg、0.0430 mmol)、触媒量の NaH を加えて、80°C で 6 時間攪拌した。室温に放冷した後、飽和重曹水を加えて反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン (3 : 1) で抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製した。白色粉末として標題化合物（10.1mg、18.3%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.72 (s, 1 H), 7.73 (d, 1 H, J = 8.9 Hz), 7.58 – 7.63 (m, 4 H), 7.46 – 7.63 (m, 4 H), 7.16 (d, 1 H, J = 8.9 Hz), 3.84 – 3.94 (m, 6 H), 3.63 (brs, 4 H), 3.52 – 3.57 (m, 2 H), 2.53 – 2.63 (m, 8 H).

実施例 7 6

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタン酸メチルの合成

10 実施例 7 6 – 1

1,2,2,3-プロパンテトラカルボン酸1,3-ジtert-ブチル2,2-ジメチルの合成

マロン酸ジメチル（2.04 g、15.4 mmol）をDMF（20 ml）に溶かして、水素化ナトリウム（1.36 g、34.0 mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。この溶液にプロモ酢酸エチル（7.21 g、37.0 mmol）のDMF（5 ml）溶液を滴下して、80℃で1時間攪拌した。水を加えて反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン（3：1）で抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1→ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製することにより、薄黄色油状物として標題化合物（5.08 g、91.5%）を得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.75 (s, 6 H), 3.04 (s, 4 H), 1.43 (s, 18 H).

実施例 7 6 – 2

3,3-ビス(メトキシカルボニル)ペンタン二酸の合成

1, 2, 2, 3-プロパンテトラカルボン酸1, 3-ジtert-ブチル 2, 2-ジメチル（3.72 g、10.3 mmol）をクロロベンゼン（60 ml）に溶かし、トリフルオロ酢酸（60 ml）を加えた。50℃で30分間攪拌して、溶媒を減圧留去した。残渣はトルエンで3回共沸させた。白色固体として標題化合物（2.55 g、quant.）を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.55 (brs, 2 H), 3.63 (s, 6 H), 2.99 (s, 4 H).

実施例 7 6 - 3

2,2-ビス(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)マロン酸ジメチルの合成

3,3-ビス(メトキシカルボニル)ペンタン二酸 (2.31 g、9.31 mmol) を DMF (30 ml)
5) に溶かし、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (5.00 g、20.5 mmol)
、WSC (3.75 g、19.6 mmol)、HOBt (2.65 g、19.6 mmol) を加えて、室温で5時間
攪拌した後、50℃で2時間攪拌した。飽和重曹水を加えて、反応を終結させ、酢酸エ
チル-トルエン (3:1) で抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー
10 (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=50:1) で精製することにより、薄
褐色油状物として標題化合物 (2.20 g、33.7%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, $J = 7.2$ Hz), 7.46 (brs, 4 H), 3.73
(s, 6 H), 3.57 (s, 4 H), 3.46 - 3.64 (m, 8 H), 3.36 (s, 4 H), 2.35 - 2.51 (m,
, 8 H).

15 実施例 7 6 - 4

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エ
チル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタン酸メチルの
合成

2,2-ビス(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エ
20 チル)マロン酸ジメチル (10.4 g、14.8 mmol) を DMSO (100 ml) に溶かして、塩化ナ
トリウム (2.60 g、44.5 mmol)、水 (1ml) を加えて、180℃で5時間攪拌した。飽和
重曹水を加えて反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン (3:1) で抽出した。有機層
は飽和重曹水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後
、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1
25) で精製した。薄褐色油状物として標題化合物 (3.02 g、31.8%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, $J = 7.8$ Hz), 7.46 (brs, 4 H), 3.70
(s, 3 H), 3.58 - 3.67 (brm, 8 H), 3.50 (s, 4 H), 3.31 (quint, 1 H, $J = 6.1$ H

z), 2.84 - 2.66 (m, 4 H), 2.43 (brs, 8 H).

実施例 7 6 と同様に、実施例 7 7 の化合物を合成した。

実施例 7 7

4-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-2-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-
5 -ピペラジニル]-2-オキソエチル}-4-オキソブタン酸メチルの合成

実施例 7 7 - 1

2,2-ビス{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル}マロン酸
ジメチルの合成

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 - 7.46 (m, 2 H), 7.40 (d, 2 H, J = 8.2 Hz),
10 7.17 (dd, 2 H, J = 1.7, 8.2 Hz), 3.73 (s, 6 H), 3.35 - 3.62 (m, 16 H), 2.36
- 2.46 (m, 8 H).

実施例 7 7 - 2

4-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-2-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-
-ピペラジニル]-2-オキソエチル}-4-オキソブタン酸メチルの合成

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44 (d, 2 H, J = 1.9 Hz), 7.39 (d, 2 H, J = 4.0
Hz), 7.16 (dd, 2 H, J = 1.9, 4.0 Hz), 3.70 (s, 3 H), 3.64 - 3.56 (m, 4 H), 3
.52-3.46 (m, 4 H), 3.46 (s, 4 H), 3.31 (quint, 1 H, J = 6.0 Hz), 2.85 - 2.66
(m, 4 H), 2.46 - 2.43 (m, 8 H).

実施例 7 8

20 4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エ
チル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタン酸の合成

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}
エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタン酸メチル

(493 mg, 0.767 mmol) を 2N 水-メタノール-THF (1 : 1 : 1) 溶液 (30 ml) に溶か
25 して、50°C で 1 時間攪拌した。飽和りん酸二水素ナトリウム溶液を加えて、溶液の pH
を 4-5 にした。クロロホルムで抽出して、有機層は飽和りん酸二水素ナトリウム溶液
で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。黄色油状物

として標題化合物 (406 mg、84.2%) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.69 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 7.55 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 3.58 (s, 3 H), 3.43 - 3.34 (m, 12 H), 3.02 (quint, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 2.68 - 2.46 (m, 4 H), 2.36 - 2.31 (m, 8 H).

5 実施例 7 9

N,N-ジメチル-4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタナミドの合成

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタン酸 (103 mg、0.147 mmol) を DMF (1 ml) に溶かし、ジメチルアミン塩酸塩 (30.0 mg、0.367 mmol)、WSC (59.2 g、0.309 mmol)、HOBt (41.8 mg、0.309 mmol)、トリエチルアミン (103 μ l、0.735 mmol) を加えて、室温で4時間攪拌した後、50°Cで3時間攪拌した。飽和重曹水を加えて、反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン (3:1) で抽出した。有機層は飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=20:1) で精製した。薄褐色油状物として標題化合物 (89.3 mg、92.7%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (brd, 4 H), 3.76 (quint, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 3.59 (m, 8 H), 3.48 (s, 4 H), 3.22 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.78 - 2.66 (m, 2 H), 2.49 - 2.43 (m, 10 H).

実施例 7 9と同様に、実施例 8 0から実施例 8 2までの化合物を合成した。

実施例 8 0

4-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-2-{2-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル}-N,N-ジメチル-4-オキソブタナミドの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.43 (d, 2 H, $J = 1.8$ Hz), 7.39 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (dd, 2 H, $J = 1.8, 8.2$ Hz), 3.76 (m, 1 H), 3.59 (brt, 4 H), 3.45 (

m, 8 H), 3.23 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 2.80 - 2.68 (m, 2 H), 2.55 - 2.37 (m, 10 H).

実施例 8 1

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-N,N-ジプロピル-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタナミドの合成

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.46 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 3.66 (quint, 1 H, J = 6.8 Hz), 3.58 - 3.48 (m, 12 H), 3.38 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 3.27 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.69 - 2.50 (m, 4 H), 2.43 (brt, 8 H), 1.69 (quint, 2 H, J = 7.5 Hz), 1.54 (quint, 2 H, J = 7.5 Hz).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.46 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 3.66 (quint, 1 H, J = 6.8 Hz), 3.58 - 3.48 (m, 12 H), 3.38 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 3.27 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 2.69 - 2.50 (m, 4 H), 2.43 (brs, 8 H), 1.75 - 1.50 (m, 2 H), 0.93 (t, 3 H, J = 7.5 Hz), 0.87 (t, 3 H, J = 7.5 Hz).

15 実施例 8 2

1-(5-オキソ-3-(1-ピペリジニルカルボニル)-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, J = 7.9 Hz), 7.47 (brs, 4 H), 3.80 (quint, 1 H, J = 6.4 Hz), 3.60 - 3.49 (m, 16 H), 2.73 - 2.67 (m, 2 H), 2.49 - 2.43 (m, 10 H), 1.64 (brs, 4 H), 1.53 (brs, 2 H).

実施例 8 3

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-1-ブタノールの合成

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタン酸メチル

(4.44 g, 6.91 mmol) を THF (20 ml) に溶かして、無水塩化リチウム (733 mg, 17.3 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (733 mg, 17.3 mmol) を加えた。さらに、エタノール (20 ml) を少しずつ加えて、3時間室温攪拌した。10%塩酸水を加えて、反応を終結させ、これを飽和重曹水に加えて、溶液を塩基性にした。クロロホルムで抽出して、飽和重曹水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。無色アモルファスとして標題化合物 (3.04 g, 71.6%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 3.72 – 3.52 (m, 15 H), 2.57 – 2.40 (m, 13 H).

10 実施例 8 4

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタノールの合成

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-1-ブタノール (950 mg, 1.55 mmol) を塩化メチレン (5 ml) に溶かして、トリエチルアミン (640 μ l, 4.6 mmol) を加えた。0°Cで攪拌しながら、三酸化硫黄・ピリジン (738 mg, 4.64 mmol) の DMSO (5 ml) 溶液を滴下した。そのまま0°Cで30分間攪拌して、室温でさらに30分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて、酢酸エチル-トルエン (3 : 1) で抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製した。薄黄色アモルファスとして標題化合物 (939 mg, quant.) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.79 (s, 1 H), 7.59 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 3.62 – 3.49 (m, 8 H), 3.58 (s, 4 H), 3.15 (quint, 1 H, $J = 5.8$ Hz), 2.97 – 2.91 (m, 2 H), 2.71 – 2.65 (m, 2 H), 2.45 – 2.42 (m, 8 H).

実施例 8 5

(1E)-4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタナールオキシムの合成

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタナール (187 mg、0.299 mmol) をエタノール (2 ml) に溶かして、塩化ヒドロキシルアンモニウム (41.5 mg、0.597 mmol)、酢酸ナトリウム (81.2 mg、0.597 mmol) を加えて、30分間室温撹拌した後、さらに1時間40℃で撹拌した。飽和重曹水を加えて反応を終結させ、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、薄黄色アモルファスとして標題化合物 (163 mg、86.9%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.55 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.42 (d, 1 H, J = 5.7 Hz), 3.62 - 3.58 (m, 12 H), 3.22 - 3.17 (m, 1 H), 2.69 - 2.55 (m, 4 H), 2.48 - 2.43 (m, 8 H).

15 実施例 8 6

(2E)-6-オキソ-4-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-2-ヘキセン酸エチルの合成

4-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタナール (475 mg、0.775 mmol) をDMF (4 ml) に溶かして、水素化ナトリウム (34.1 mg、0.853 mmol)、ジエチルホスホ酢酸エチル (174 mg、0.775 mmol) を加えて、30分間室温撹拌した後、50℃で1時間撹拌した。水を加えて、飽和重曹水を加えて、反応を終結させた。酢酸エチル-トルエン (3 : 1) で抽出して、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製した。無色アモルファスとして標題化合物 (321 mg、60.7%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 7.8 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 7.8 Hz), 6.97 (dd, 1 H, J = 8.1, 15.7 Hz), 5.87 (d, 1 H, J = 15.7 Hz), 4.17 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 3.61 – 3.51 (m, 12 H), 3.24 (m, 1 H), 2.67 – 2.62 (m, 2 H), 2.50 – 2.41 (m, 10 H), 1.28 (t, 3 H, J = 7.1 Hz).

5 実施例 8 7

1,3-ビス(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンの合成

実施例 8 7 – 1

1-(クロロアセチル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

- 10 1- [4- (トリフルオロメチル) ベンジル] ピペラジン (3.07 g、12.6 mmol) を THF (20 ml) に溶かして、トリエチルアミン (3.5 ml、25 mmol) を加えて、0℃で30分間攪拌した。塩化クロロアセチル (1.42 g、12.6 mmol) を滴下して、1時間攪拌し、さらに塩化クロロアセチル (1.42 g、12.6 mmol) を滴下して、1.5時間攪拌した。飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄して、無水
- 15 硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100：1) で精製した。褐色油状物として標題化合物 (3.02 g、74.7%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (brd, 2 H), 7.47 (brd, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.65 – 3.64 (m, 6 H), 2.48 (m, 4 H).

20 実施例 8 7 – 2

1,3-ビス(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンの合成

- ウラシル (123 mg、1.10 mmol) を DMF (3 ml) に溶かして、水素化ナトリウム (92 .4 mg、2.31 mmol) を加えて30分間室温攪拌した。1-(クロロアセチル)-4-[4-(トリ
- 25 フルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (742 mg、2.31 mmol) のDMF (2 ml) 溶液を加えて、80℃で4時間攪拌した。飽和重曹水を加えて、反応を終結させ、酢酸エチル-トルエン (3：1) で抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄して、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製して、薄黄色固体として標題化合物（405 mg、54.1%）を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 – 7.63 (brd, 4 H), 7.46 (brs, 4 H), 7.17 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 5.82 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 4.75 (s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 3.68 – 3.43 (m, 12 H), 2.56 – 2.37 (m, 8 H).

実施例 87 と同様に、実施例 88 の化合物を合成した。

実施例 88

5-メチル-1,3-ビス(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンの合成

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63 – 7.56 (m, 4 H), 7.46 (brs, 4 H), 7.02 (s, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.53 (brs, 2 H), 3.63 – 3.45 (m, 12 H), 2.55 – 2.40 (m, 8 H), 1.94 (s, 3 H).

実施例 89

15 1-{[1-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)シクロヘキシル]アセチル}-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

1、1-シクロヘキシル二酢酸（146 mg、0.729 mmol）をDMF（3 ml）に溶かして、WSC（293 mg、1.53 mmol）、HOBt（207 mg、1.53 mmol）、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン（392 mg、1.60 mmol）を順次加えていって、室温で終夜攪拌した。反応液に、飽和重曹水を加えて酢酸エチル-トルエン（3：1）で抽出した。有機層は飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製した。無色アモルファスとして標題化合物（411 mg、86.4%）を得た。

LC-MSによる分析は、以下の条件を用いて行った。

25 溶媒： A液 0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液、B液 0.05%トリフルオロ酢酸水溶液の混合溶媒を用いたグラジエントにて溶出

グラジエント条件：

0→0.5分 A液10% (一定)、

0.5→4.2分 A液10%→99%、

4.2→4.4分 A液99% (一定)

カラム: Mightysil RP-18 GP 5 μ m4.6×50mm

5 流速: 3.5ml/min

検出: UV 220nm、254nm

LC-MS分析結果: 保持時間 3.30分、分子量 652.7、MS (m/z) 653.5 (M+H) +

実施例 8 9 と同様に、実施例 9 0 から実施例 9 4 までの化合物を合成した。

10 実施例 9 0

1-(3-エチル-3-メチル-5-オキソ-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

実施例 8 9 と同様のLC-MSの分析条件を用い、分析を行った。

LC-MS分析結果: 保持時間 4.47分、分子量 626.7、MS (m/z) 627.5 (M+H) +

15 実施例 9 1

1-(3-メチル-5-オキソ-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.46 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 3.65 - 3.51 (m, 12 H), 2.51 - 2.38 (m, 11 H), 2.20 - 2.15 (m, 2 H), 1.05 (d, 3 H, J = 6.5 Hz).

20 実施例 9 2

1-{[1-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)シクロペンチル]アセチル}-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (brd. 4 H), 7.46 (brd, 4 H), 3.57 (m, 12 H), 2.64 (s, 4 H), 2.41 (m, 8 H), 1.69 - 1.58 (m, 8 H).

25 実施例 9 3

1-(5-オキソ-3-フェニル-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}

ペンタノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, $J = 7.9$ Hz), 7.46 (brs, 4 H), 7.32 - 7.21 (m, 5 H), 3.63 (quint, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 3.69 - 3.35 (m, 12 H), 2.89 - 2.78 (m, 2 H), 2.69 - 2.59 (m, 2 H), 2.37 (m, 8 H).

5 実施例 9 4

1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[(1R,3S)-1,2,2-トリメチル-3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)シクロペンチル]カルボニル}ピペラジンの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.62 - 7.57 (m, 4 H), 7.48 (brs, 4 H), 3.77 - 3.59 (m, 12 H), 3.10 - 3.00 (m, 1 H), 2.43 - 2.29 (m, 8 H), 1.80 - 1.68 (m, 2 H), 1.58 (brs, 2 H), 1.32 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H).

実施例 1 7 と同様に、実施例 9 5 から実施例 9 9 までの化合物を合成した。

実施例 9 5

4-(4-ヨードベンジル)-N-(4-{[4-(4-ヨードベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

^1H NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ 7.66 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.64 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.32 - 7.40 (m, 4 H), 7.09 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.07 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 6.42 (brs, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 3.3 - 3.9 (m, 8 H), 2.35 - 2.55 (m, 8 H).

20 実施例 9 6

4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-N-[4-({4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド二塩酸塩

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 11.2 - 11.4 (br, 2 H), 9.11 (brs, 1 H), 7.7 - 7.8 (m, 4 H), 7.55 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 7.4 - 7.5 (m, 4 H), 7.36 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 4.2 - 4.45 (m, 8 H), 2.9 - 3.5 (m, 12 H).

実施例 9 7

4-(4-エチルベンジル)-N-(4-{[4-(4-エチルベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}

フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド二塩酸塩

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10.8 - 11 (br, 2 H), 9.10 (brs, 1 H), 7.55 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.43 - 7.51 (m, 4 H), 7.37 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.25 - 7.33 (m, 4 H), 4.15 - 4.35 (m, 8 H), 2.9 - 3.5 (m, 12 H), 2.55 - 2.70 (m, 4 H),
5 1.184 (t, 3 H, J = 7.5 Hz), 1.176 (t, 3 H, J = 7.5 Hz).

実施例 9 8

4-(4-メトキシベンジル)-N-(4-{[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.18 - 7.40 (m, 8 H), 6.8 - 6.9 (m, 4 H), 6.51 (br
10 s, 1 H), 3.809 (s, 3 H), 3.802 (s, 3 H), 3.47 (s, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.45 - 3.7 (m, 6 H), 3.25 (brt, 2 H), 2.3 - 2.55 (m, 8 H).

実施例 9 9

4-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-N-[4-({4-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.36 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.34 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 6.75 (d, 1 H, J = 3.7 Hz), 6.73 (d, 1 H, J = 3.7 Hz), 6.69 (brd., 1 H, J = 3.7 Hz), 6.67 (brd, 1 H, J = 3.7 Hz), 6.39 (brs, 1 H), 3.66 (s, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.53 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.4 - 3.8 (m, 4 H), 2.54 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.35 - 2.6 (m, 4 H).

20

実施例 1 と同様に、実施例 100、実施例 101 の化合物を合成した。なお精製には通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いた（クロロホルム：メタノール系）。

実施例 100

25 4-(4-エチルベンジル)-N-(3-{[4-(4-エチルベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.45 - 7.29 (m, 3 H), 7.24 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7

.21 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.17 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.15 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 7.3 Hz), 6.42 (brs, 1 H), 3.7 - 3.8 (m, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.40 - 3.55 (m, 6 H), 2.65 (q, 2 H, J = 7.7 Hz), 2.63 (q, 2 H, J = 7.7 Hz), 2.48 (brt, 6 H, J = 5.0 Hz), 2.30 - 2.45 (m, 2 H), 1.24 (t, 3 H, J = 7.7 Hz), 1.23 (t, 3 H, J = 7.7 Hz).

実施例 101

4-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-N-[3-({4-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-1-ピペラジニルカルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38 - 7.42 (m, 2 H), 7.29 - 7.33 (m, 1 H), 7.30 - 7.60 (m, 1 H), 6.74 (d, 1 H, J = 3.7 Hz), 6.73 (d, 1 H, J = 3.7 Hz), 6.69 (brd, 1 H, J = 3.7 Hz), 6.66 (brd, 1 H, J = 3.7 Hz), 6.38 (brs, 1 H), 3.4 - 3.8 (m, 4 H), 3.66 (s, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.51 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.45 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.35 - 2.6 (m, 4 H).

実施例 102

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N-(4-{[4-(4-エチルベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド二塩酸塩の合成

実施例 102-1

4-({[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アミノ)安息香酸の合成

トリホスゲン (3.3 g, 11.1 mmol) の THF (5 ml) 溶液に、氷冷下 4-アミノ安息香酸 (3.0 g, 21.9 mmol) の THF (30 ml) 溶液を滴下し、反応液を 0°C にて 1 時間攪拌した。この反応液に、1-ピペロニルピペラジン (7.3 g, 33.1 mmol) の THF (20 ml) 溶液、トリエチルアミン (4.2 g, 41.5 mmol) を加え、室温にて 65 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水を加え、水酸化ナトリウム水で抽出した。水層を酢酸エチルにて洗浄後、塩酸水を加えて酸性 (pH ~ 4) にした。これを酢酸エチル : THF (3 : 1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(酢酸エチル→クロロホルム：メタノール = 20 : 1→ 5 : 1) にて分離精製し、標題化合物 (4.50 g、収率54 %) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.84 (s, 1 H), 7.79 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 7.56 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 6.87 (s, 1 H), 6.85 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.76 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 5.98 (s, 2 H), 3.4 - 3.5 (m, 4 H), 3.41 (s, 2 H), 2.3 - 2.4 (m, 4 H).

実施例 102-2

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N-(4-{[4-(4-エチルベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド二塩酸塩の合成

10 実施例 102-1 で得た 4-([4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-1-ピペラジニル]カルボニル)アミノ)安息香酸 (67 mg, 0.175 mmol)、N-(4-エチルベンジル)ピペラジニル二塩酸塩 (55 mg, 0.198 mmol)、トリエチルアミン (40 mg, 0.395 mmol)、HOBt (25 mg, 0.185 mmol)、WSC塩酸塩 (40 mg, 0.209 mmol) の DMF (1.5 ml) 溶液を、室温にて 18 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール = 20 : 1) にて分離精製し、これを塩酸ジオキサン溶液で処理し、二塩酸塩 (90 mg) を得た。

20 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10.8 - 11.1 (br, 2 H), 9.11 (brs, 1 H), 7.55 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.48 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.37 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.29 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.21 (s, 1 H), 6.98 - 7.03 (m, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 4.15 - 4.35 (m, 8 H), 2.9 - 3.5 (m, 12 H), 2.62 (q, 2 H, J = 7.5 Hz), 1.17 (t, 3 H, J = 7.5 Hz).

実施例 102 と同様に、実施例 103 から実施例 105 までの化合物を合成した。

25 実施例 103

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N-(4-{[4-(4-メトキシベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}フェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド二塩酸塩

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10.9 -11.2 (br, 2 H), 9.14 (brs, 1 H), 7.55 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.49 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.36 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.24 (s, 1 H), 6.98 - 7.05 (m, 4 H), 6.07 (s, 2 H), 4.18 - 4.35 (m, 8 H), 3.77 (s, 3 H), 3.7 - 3.95 (m, 4 H), 3.2 - 3.4 (m, 6 H), 2.9 - 3.15 (m, 2 H).

5 実施例 104

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N-[4-({4-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-1-ピペラジニルカルボキサミド二塩酸塩

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.2 -11.4 (br, 1 H), 10.8 -11.1 (br, 1 H), 9.11 (brs, 1 H), 7.73 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.55 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.36 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.22 (s, 1 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 4.2 - 4.4 (m, 8 H), 2.9 - 3.5 (m, 12 H).

実施例 105

4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)-N-[4-({4-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-1-ピペラジニルカルボキサミド二塩酸塩

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.1 -11.3 (br, 2 H), 9.15 (brs, 1 H), 7.56 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.53 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.38 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.36 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.25 (s, 1 H), 6.97 - 7.05 (m, 2 H), 6.06 (s, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 3.9 - 4.4 (m, 8 H), 2.9 - 3.5 (m, 12 H).

20 実施例 106

1,7-ジオキソ-1,7-ビス{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-ヘプタノンの合成

4-ケトピメリン酸 (253 mg, 1.45 mmol) のDMF (5 ml) 溶液に、N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (810 mg, 3.32 mmol)、HOBt (420 mg, 3.11 mmol)、WSC・塩酸塩 (620 mg, 3.23 mmol) を加え、反応液を室温にて86時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチル：トルエン (2 : 1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去

した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1→20：1）にて分離精製し、標題化合物（770 mg、収率85 %）を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 3.60 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.56 (s, 4 H), 3.50 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.84 (t, 4 H, J = 6.2 Hz), 2.63 (t, 4 H, J = 6.2 Hz), 2.44 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.40 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz).

実施例106と同様に、実施例107から実施例120までの化合物を合成した。

実施例107

10 1-((2S)-2-アセチルアミノ-5-オキソ-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 6.57 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 4.90 - 4.98 (m, 1 H), 3.6 - 3.84 (m, 6 H), 3.56 (s, 4 H), 3.38 - 3.5 (m, 2 H), 2.35 - 2.58 (m, 9 H), 2.26 (dt, 1 H, J = 16.6, 5.6 Hz), 2.08 - 2.18 (m, 1 H), 2.00 (s, 3 H), 1.62 - 1.70 (m, 1 H).

実施例108

1-(3,3-ジメチル-5-オキソ-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 3.61 (brt, 4 H, J = 4.7 Hz), 3.55 (s, 4 H), 3.52 - 3.57 (m, 4 H), 2.52 (s, 4 H), 2.38 - 2.45 (m, 8 H), 1.15 (s, 6 H).

実施例109

1-(2,2-ジメチル-4-オキソ-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブタノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン

25 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 7.9 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 7.9 Hz), 3.59 - 3.68 (m, 6 H), 3.55 (s, 4 H), 3.48 - 3.52 (m, 2 H), 2.61 (s, 2 H), 2.39 - 2.46 (m, 8 H), 1.41 (s, 6 H).

実施例 1 1 0

1-(2-メチル-4-オキソ-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブ
タノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.0 H
5 z), 7.44 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 3.48 - 3.70 (m, 8 H), 3.55 (s, 2 H), 3.53 (s,
2 H), 3.26 - 3.36 (m, 1 H), 2.94 (dd, 1 H, J = 8.8, 6.2 Hz), 2.35 - 2.59 (m
, 8 H), 2.25 (dd, 1 H, J = 6.2, 4.6 Hz), 1.13 (d, 3 H, J = 7.1 Hz).

実施例 1 1 1

10 1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[(1R, S, 2R, S)-2-({4-[4-(トリフルオロメ
チル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)シクロブチル]カルボニル}ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.43 (d, 4 H, J = 8.1 H
z), 3.73 - 3.79 (m, 2 H), 3.57 - 3.63 (m, 4 H), 3.55 (s, 4 H), 3.39 - 3.52 (m,
4 H), 2.33 - 2.46 (m, 8 H), 2.08 - 2.15 (m, 4 H).

実施例 1 1 2

15 1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[(1R, S, 2R, S)-2-({4-[4-(トリフルオロメ
チル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)シクロペンチル]カルボニル}ピペラジ
ン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 4 H, J = 8.0 H
z), 3.5 - 3.68 (m, 10 H), 3.55 (s, 4 H), 2.36 - 2.51 (m, 8 H), 1.98 - 2.07 (m,
20 m, 2 H), 1.72 - 1.80 (m, 2 H), 1.60 - 1.70 (m, 2 H).

実施例 1 1 3

1-(4-オキソ-2-フェニル-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}
ブタノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.57 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.53 (d, 2 H, J = 8.1 H
25 z), 7.42 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.37 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.22 - 7.33 (m, 5
H), 4.42 (dd, 1 H, J = 4.1 Hz), 3.70 - 3.79 (m, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 3.44 (s,
, 2 H), 3.28 - 3.70 (m, 8 H), 2.40 - 2.50 (m, 4 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.

18 - 2.27 (m, 2 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).

実施例 1 1 4

1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[5-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)-3-ピリジニル]カルボニル}ピペラジン

- 5 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.67 (d, 2 H, $J = 2.1$ Hz), 7.80 (t, 1 H, $J = 2.1$ Hz), 7.59 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 3.75 - 3.85 (br, 4 H), 3.59 (s, 4 H), 3.4 - 3.5 (br, 4 H), 2.35 - 2.65 (br, 8 H).

実施例 1 1 5

1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[6-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)-2-ピリジニル]カルボニル}ピペラジン

- 10 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.90 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.68 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 3.82 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 3.58 (s, 4 H), 3.57 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 2.54 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 2.42 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz).

15 実施例 1 1 6

1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-[3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ベンゾイル]ピペラジン

- 20 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 7.41 - 7.46 (m, 8 H, $J = 8.0$ Hz), 3.7 - 3.85 (br, 4 H), 3.58 (s, 4 H), 3.35 - 3.5 (br, 4 H), 2.3 - 2.6 (br, 8 H).

実施例 1 1 7

1-[2-メトキシ-5-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ベンゾイル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン

- 25 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.579 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.575 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.42 - 7.47 (m, 5 H), 7.31 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz), 6.91 (d, 1 H, $J = 8.6$ Hz), 3.85 (s, 3 H), 3.57 (s, 4 H), 3.4 - 3.9 (br, 6 H), 3.2 - 3.3 (m, 2 H), 2.25 - 2.65 (m, 8 H).

実施例 1 1 8

1,7-ビス[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]-1,7-ジオキソ-4-ヘプタノン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.29 (d, 4 H, J = 8.4 Hz), 7.25 (d, 4 H, J = 8.4 Hz), 3.58 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.48 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.47 (s, 4 H),
 5 2.83 (t, 4 H, J = 6.3 Hz), 2.61 (t, 4 H, J = 6.3 Hz), 2.41 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.38 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz).

実施例 1 1 9

1,7-ビス[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-1,7-ジオキソ-4-ヘプタノン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 (d, 2 H, J = 1.9 Hz), 7.39 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.15 (dd, 2 H, J = 8.2, 1.9 Hz), 3.59 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.49 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.45 (s, 4 H), 2.84 (t, 4 H, J = 6.3 Hz), 2.61 (t, 4 H, J = 6.3 Hz), 2.43 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.38 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz).
 10

実施例 1 2 0

1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-{5-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-3,3-ジメチル-5-オキソペンタノイル}ピペラジン
 15

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 (d, 2 H, J = 1.9 Hz), 7.39 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.15 (dd, 2 H, J = 8.2, 1.9 Hz), 3.61 (brt, 4 H, J = 4.8 Hz), 3.54 (brt, 4 H, J = 4.8 Hz), 3.45 (s, 4 H), 2.52 (s, 4 H), 2.36 - 2.42 (m, 8 H), 1.15 (s, 6 H).

20 実施例 1 2 1

5-オキソ-2-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタン酸メチルの合成

実施例 1 2 2

25 7-オキソ-7-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘプタン酸メチルの合成

実施例 1 2 3

1-(5-オキソ-2-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}
 }プロピル)-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタノイル
)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

1, 3, 5-ペンタントリカルボン酸 (0.40 g, 1.96 mmol) のDMF (10 ml) 溶液に、N-
 5 [4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (1.0 g, 4.09 mmol)、HOBt (0.
 55 g, 4.07 mmol)、WSC・塩酸塩 (0.83 g, 4.33 mmol) を加え、反応液を室温にて4
 0時間攪拌した。反応液にリン酸二水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽
 出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧
 留去した。

10 得られた残渣をメタノール (30 ml) に溶解し、塩化チオニル (0.75 g, 6.30 mmol
) を滴下後、反応液を室温にて20分、60℃にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水
 素ナトリウム水を加え一部溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルにて抽出し、有機層を
 飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール= 100 : 1 →
 15 20 : 1)、(酢酸エチル：メタノール= 50 : 1 → 5 : 1) にて分離精製し、5-オキソ
 -2-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-
 5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタン酸メチル (189 m
 g、収率14 %)、7-オキソ-7-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニ
 ル}-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘプタ
 20 ン酸メチル (125 mg、収率10 %)、1-(5-オキソ-2-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオ
 ロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベン
 ジル]-1-ピペラジニル}ペンタノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラ
 ジン (180 mg、収率10 %) を得た。

実施例 1 2 1 の化合物

25 5-オキソ-2-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロ
 ピル)-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタン酸メチ
 ル

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 3.67 (s, 3 H), 3.61 (brt, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 3.56 (s, 4 H), 3.45 (brt, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 2.46 – 2.55 (m, 1 H), 2.38 – 2.45 (m, 8 H), 2.25 – 2.36 (m, 4 H), 1.82 – 2.00 (m, 4 H).

5 実施例 1 2 2 の化合物

7-オキソ-7-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘプタン酸メチル

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 7.44 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 3.65 (s, 3 H), 3.56 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.50 – 3.71 (m, 6 H), 3.39 – 3.50 (m, 2 H), 2.86 – 2.94 (m, 1 H), 2.34 – 2.47 (m, 10 H), 2.13 – 2.30 (m, 2 H), 1.88 – 2.00 (m, 2 H), 1.68 – 1.80 (m, 2 H).

実施例 1 2 3 の化合物

1-(5-オキソ-2-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタノイル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 6 H, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (d, 6 H, $J = 8.0$ Hz), 3.60 – 3.70 (m, 6 H), 3.56 (s, 4 H), 3.55 (s, 2 H), 3.40 – 3.54 (m, 6 H), 2.90 (quint, 1 H, $J = 6.8$ Hz), 2.35 – 2.50 (m, 14 H), 2.15 – 2.25 (m, 2 H), 1.85 – 2.00 (m, 2 H), 1.67 – 1.78 (m, 2 H).

20 実施例 1 2 4

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[5-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)-2-ピリジニル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

トリホスゲン (200 mg, 0.674 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、氷冷下 6-アミノニコチン酸 (100 mg, 0.724 mmol) の THF (5 ml) 溶液、トリエチルアミン (140 mg, 1.38 mmol) の THF (5 ml) 溶液を滴下し、反応液を 0°C にて 20 分、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液に N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (0.50 g, 2.05 mmol) の THF (5 ml) 溶液、トリエチルアミン (0.5 g, 4.94 mmol) の THF (3 ml)

溶液を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール = 50 : 1 → 5 : 1）にて分離精製し、SSG-5960（243 mg、収率53 %）を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.49 (s, 1 H), 8.33 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 7.62 (dd, 1 H, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.59 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.58 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 6.92 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 3.6 – 3.85 (m, 4 H), 3.60 (s, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.45 – 3.60 (m, 4 H), 2.4 – 2.6 (m, 8 H).

実施例 1 2 5

1,7-ジオキソ-1,7-ビス{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-ヘプタノールの合成

実施例 1 0 6 で得た1,7-ジオキソ-1,7-ビス{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-ヘプタノン（296 mg, 0.472 mmol）のエタノール（3 ml）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（23 mg, 0.608 mmol）を加え、この反応液を室温にて40分間攪拌した。反応液に1 N塩酸水を加え、室温にて10分攪拌した。これに炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し真空下乾燥することにより、標題化合物（273 mg, 収率92 %）を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 4.21 (d, 1 H, J = 4.2 Hz), 3.58 – 3.70 (m, 5 H), 3.56 (s, 4 H), 3.50 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.47 – 2.56 (m, 4 H), 2.37 – 2.47 (m, 8 H), 1.80 – 1.90 (m, 2 H), 1.70 – 1.80 (m, 2 H).

25 実施例 1 2 6

1,7-ジオキソ-1,7-ビス{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-ヘプタノンオキシムの合成

実施例 1 0 6 で得た 1,7-ジオキソ-1,7-ビス{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-ヘプタノン (80 mg, 0.128 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (15 mg, 0.216 mmol)、酢酸ナトリウム三水和物 (25 mg, 0.186 mmol) のエタノール (2 ml) 溶液を室温にて 4 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、
5 酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧乾燥し、標題化合物 (85 mg) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.6 - 7.9 (brs, 1 H), 7.58 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 7.45 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 3.62 (brt, 4 H, $J = 4.9$ Hz), 3.56 (s, 4 H), 3.49 (brt, 4 H, $J = 4.9$ Hz), 2.54 - 2.66 (m, 8 H), 2.39 - 2.45 (m, 8 H).

10 実施例 1 2 7

{[(4-オキソ-1-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブチリデン)アミノ]オキシ}酢酸tert-ブチル の合成

実施例 1 2 6 で得た 1,7-ジオキソ-1,7-ビス{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-ヘプタノン オキシムの合成 (80 mg, 0.125 mmol) の THF (1 ml)
15) 溶液に、水素化ナトリウム (60 %, 10 mg, 0.25 mmol) を加え、反応液を 40°C にて 15 分攪拌した。この反応液に、ブromo酢酸tert-ブチル (30 mg, 0.154 mmol) を加え 40°C にて 5 時間攪拌した。水素化ナトリウム (60 %, 6 mg) を追加し、さらに 40°C にて 1 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した
20 。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム : メタノール = 20 : 1) にて分離精製し、標題化合物 (72 mg、収率 77 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 4.43 (s, 2 H), 3.60 - 3.65 (br, 4 H), 3.56 (s, 4 H), 3.46 - 3.53 (m, 4
25 H), 2.52 - 2.64 (m, 8 H), 2.38 - 2.45 (br, 8 H), 1.44 (s, 9 H).

実施例 1 2 7 と同様に、実施例 1 2 8 の化合物を合成した。

実施例 1 2 8

[(4-オキソ-1-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}
}プロピル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブチリデン)
アミノ]オキシ}酢酸エチル

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 8.0
5 Hz), 4.54 (s, 2 H), 4.17 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 3.60 - 3.70 (br, 4 H), 3.56 (s, 4 H), 3.46 - 3.52 (m, 4 H), 2.51 - 2.68 (m, 8 H), 2.38 - 2.48 (br, 8 H), 1.26 (t, 3 H, J = 7.1 Hz).

実施例 1 2 9

[(4-オキソ-1-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}
10 }プロピル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブチリデン)
アミノ]オキシ}酢酸の合成

実施例 1 2 8 で得た [(4-オキソ-1-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベン
ジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペ
ラジニル}ブチリデン)アミノ]オキシ}酢酸エチル (42 mg, 0.058 mmol)、エタノー
15 ル (1 ml)、THF (1 ml)、1N水酸化ナトリウム水 (1 ml) の混合液を室温にて2時間
攪拌した。反応液にリン酸二水素ナトリウム水を加え弱酸性 (pH 4付近) とし、酢酸
エチルにて抽出した。有機層を減圧留去し、得られた残渣を真空下乾燥し、標題化合
物 (42 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 8.0
20 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 4.59 (s, 2 H), 3.60 - 3.66 (m, 4 H), 3.60 (s, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.47 - 3.53 (m, 4 H), 2.67 (s, 4 H), 2.55 (s, 4 H), 2.42 - 2.48 (m, 8 H).

実施例 1 3 0

1,7-ジオキソ-1,7-ビス{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-
25 ヘプタンアミンの合成

塩化ニッケル6水和物 (10 mg, 0.042 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に、水素化
ホウ素ナトリウム (3 mg, 0.079 mmol) を加え、この反応液を室温にて15分攪拌した

- 。反応液に実施例 1 2 6 で得た1,7-ジオキソ-1,7-ビス{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-ヘプタノン オキシム (40 mg, 0.062 mmol) のメタノール (1.5 ml)、水素化ホウ素ナトリウム (9 mg, 0.238 mmol) を加え室温にて30分攪拌した。その後反応の進行をTLCでチェックしながら、原料が消失するまで水素化
- 5 ホウ素ナトリウムを少量ずつ加えた (合計16 mg, 0.423 mmol、室温にて4時間)。セライトを通して不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を1N塩酸水にて処理し、さらにアンモニア水にてアルカリ性とした。これを酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し、標題化合物 (33 mg、収率85 %) を得た。
- 10 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 3.56 – 3.68 (m, 4 H), 3.56 (s, 4 H), 3.49 (brt, 4 H, J = 4.9 Hz), 2.73 – 2.80 (m, 1 H), 2.37 – 2.50 (m, 12 H), 1.75 – 1.85 (m, 2 H), 1.56 – 1.64 (m, 2 H).

実施例 1 3 1

- 15 4-オキソ-4-[4-オキソ-1-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブチル)アミノ]ブタン酸メチルの合成

- 実施例 1 3 0 で得た1,7-ジオキソ-1,7-ビス{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-ヘプタンアミン (27 mg, 0.043 mmol)、トリエチルアミン (10
- 20 mg, 0.1 mmol) のTHF (3 ml) 溶液に、氷冷下、3-カルボメトキシプロピオニルクロライド (9 mg, 0.060 mmol) のTHF (0.5 ml) 溶液を滴下し、反応液を0℃にて30分攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 1 → 10 : 1) にて
- 25 分離精製し、標題化合物 (25 mg, 収率78 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 6.22 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 3.83 – 3.94 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.58 – 3

.66 (m, 4 H), 3.56 (s, 4 H), 3.45 (brt, 4 H, J = 4.9 Hz), 2.63 (t, 2 H, J = 6.7 Hz), 2.38 - 2.45 (m, 8 H), 2.29 - 2.38 (m, 6 H), 1.75 - 1.93 (m, 4 H).

実施例 1 3 2

4-オキソ-4-[(4-オキソ-1-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブチル)アミノ]ブタン酸の合成

実施例 1 3 1 で得た4-オキソ-4-[(4-オキソ-1-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-4-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ブチル)アミノ]ブタン酸メチル (20 mg, 0.027 mmol) の1N水酸化リチウム水溶液 (1 ml)、THF (0.5 ml)、メタノール (0.5 ml) 溶液を室温にて30分攪拌した。反応液にリン酸二水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、真空下乾燥し標題化合物 (17 mg, 収率87 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.45 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 6.98 - 7.02 (br, 1 H), 3.85 - 3.94 (m, 1 H), 3.57 (s, 4 H), 3.55 - 3.70 (m, 4 H), 3.46 (brt, 4 H, J = 4.9 Hz), 2.61 - 2.66 (m, 2 H), 2.39 - 2.50 (m, 12 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H), 1.76 - 1.91 (m, 4 H).

実施例 1 3 3

N,N-ジメチル-5-オキソ-2-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタンアミドの合成

実施例 1 2 1 で得た5-オキソ-2-(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)-5-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}ペンタン酸メチルを実施例 1 3 2 と同様にアルカリ加水分解後、実施例 1 0 6 と同様の方法でジメチルアミンと縮合反応し、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 3.56 (s, 4 H), 3.56 - 3.67 (m, 4 H), 3.41 - 3.52 (m, 4 H), 3.10 (s, 3 H)

, 2.94 (s, 3 H), 2.87 - 2.94 (m, 1 H), 2.36 - 2.45 (m, 10 H), 2.16 - 2.25 (m, 2 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.70 - 1.80 (m, 2 H).

実施例 1 3 4

1-([1-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-3-ピペリジニル]カルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

実施例 1 3 4 - 1

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジンカルボン酸の合成

ニペコチン酸エチル (5.07 g, 32.2 mmol)、トリエチルアミン (3.6 g, 35.6 mmol) の THF (30 ml) 溶液に、Boc₂O (7.5 g, 34.4 mmol) を滴下し、反応液を室温にて 5 時間攪拌した。反応液にリン酸二水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し Boc 化-ニペコチン酸エチルエステル混合物 (9.1 g) を得た。

上記混合物を THF (10 ml)、エタノール (10 ml) に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水酸化リチウム二水和物 (2.0 g) を加え、さらに室温にて 1 時間攪拌した。反応液の一部溶媒を留去し、残渣を水にて希釈後ジエチルエーテルで洗浄した。水層を塩酸水、リン酸二水素ナトリウム水にて酸性 (pH 3 - 4) とし酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後真空下乾燥することにより標題化合物 (7.25 g、2 行程収率 98 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.95 - 4.30 (br, 1 H), 3.84 - 3.93 (m, 1 H), 2.95 - 3.20 (br, 1 H), 2.81 - 2.91 (m, 1 H), 2.45 - 2.55 (m, 1 H), 2.03 - 2.12 (m, 1 H), 1.60 - 1.77 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 1.45 - 1.55 (m, 1 H).

実施例 1 3 4 - 2

3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチルの合成

実施例 1 3 4 - 1 で得た 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジンカルボン酸 (

0.24 g, 1.05 mmol)、トリエチルアミン (120 mg, 1.19 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (330 mg, 1.35 mmol)、BOP-Cl (0.30 g, 1.18 mmol) を加え、反応液を室温にて98時間攪拌した。反応液にリン酸二水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=200：1 → 20：1) にて分離精製し、標題化合物 (410 mg、収率86%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 3.90 - 4.30 (m, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.45 - 3.75 (m, 4 H), 2.50 - 3.00 (m, 3 H), 2.35 - 2.50 (m, 4 H), 1.80 - 1.90 (m, 1 H), 1.65 - 1.80 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.40 - 1.50 (m, 1 H).

実施例 1 3 4 - 3

1-(3-ピペリジニルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

15 実施例 1 3 4 - 2 で得た3-([4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル]カルボニル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル (0.40 g, 0.878 mmol)、4N塩酸ジオキサン溶液 (2 ml)、酢酸 (1 ml)、ジオキサン (1 ml) の混合液を室温にて1時間半攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトルエンに懸濁、溶媒留去した。得られた残渣を真空下乾燥することにより標題化合物 (348 mg、収率93 %) を得た。

20 実施例 1 3 4 - 4

1-{[1-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-3-ピペリジニル]カルボニル}-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (298 mg, 1.22 mmol)、トリエチルアミン (150 mg, 1.48 mmol) のTHF (3 ml) 溶液に、氷冷下、クロロアセチルクロライド (130 mg, 1.15 mmol) のTHF (2 ml) 溶液を滴下し、反応液を氷冷下にて20分攪拌した。反応液にリン酸二水素ナトリウム水を加え、ジエチルエーテルに

て抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。

得られた残渣をDMFに溶解し、その溶液の1/5を45℃にて、実施例134-3で得た1-(3-ピペリジニルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (101 mg, 0.236 mmol)、炭酸カリウム (0.15 g, 1.09 mmol) のDMF (2 ml) 懸濁液に加えた。反応液を50℃にて5時間攪拌した。反応液にリン酸二水素ナトリウム水を加え酢酸エチル：トルエン (4：1) にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1 → 5：1) にて分離精製し、標題化合物 (99 mg、収率66 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 3.56 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.48 – 3.70 (m, 8 H), 3.18 (d, 1 H, $J = 14.5$ Hz), 3.16 (d, 1 H, $J = 14.5$ Hz), 2.86 – 2.96 (m, 2 H), 2.74 – 2.84 (m, 1 H), 2.35 – 2.50 (m, 8 H), 2.24 (t, 1 H, $J = 10.9$ Hz), 2.00 – 2.10 (m, 1 H), 1.70 – 1.81 (m, 2 H), 1.6 – 1.70 (m, 1 H), 1.44 – 1.56 (m, 1 H).

実施例134と同様に、実施例135、実施例136の化合物を合成した。

実施例135

1-(4-クロロベンジル)-4-[(3-{[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}-1-ピペリジニル)アセチル]ピペラジン

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.30 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 3.47 (s, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.45 – 3.70 (m, 8 H), 3.17 (s, 2 H), 2.85 – 2.95 (m, 2 H), 2.74 – 2.83 (m, 1 H), 2.35 – 2.45 (m, 8 H), 2.22 (t, 1 H, $J = 10.9$ Hz), 2.00 – 2.08 (m, 1 H), 1.69 – 1.80 (m, 2 H), 1.6 – 1.65 (m, 1 H), 1.46 – 1.56 (m, 1 H).

実施例136

1-{[1-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)

-4-ピペリジニル]カルボニル}-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 3.58 - 3.68 (m, 6 H), 3.57 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.47 - 3.53 (m, 2 H), 3.15 (s, 2 H), 2.86 - 2.93 (m, 2 H), 2.37 - 2.50 (m, 9 H), 2.05 - 2.14 (m, 2 H), 1.76 - 1.90 (m, 2 H), 1.63 - 1.71 (m, 2 H)

実施例 1 3 7

2,2-ビス(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロピル)マロン酸ジメチルの合成

10 実施例 1 3 7 - 1

1,3,3,5-ペンタンテトラカルボン酸テトラメチルの合成

マロン酸ジメチル (2.0 g, 15.1 mmol) のメタノール (20 ml) 溶液に、28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (2.9 g, 15.0 mmol)、メタノール (5 ml) を加え、反応液を50℃にて1時間攪拌した。アクリル酸メチル (1.3 g, 15.1 mmol) のメ
15 タノール (5 ml) 溶液を加え、50℃にて2時間攪拌、さらに16時間加熱還流した。反応液に希塩酸、続いて炭酸水素ナトリウム水を加え、メタノールを留去した。残渣を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4 : 1→2 : 1) にて分離精製し、標題化合物 (0.55 g、収率アクリ
20 ル酸メチルに対して24 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.73 (s, 6 H), 3.68 (s, 6 H), 2.29 - 2.35 (m, 4 H), 2.18 - 2.25 (m, 4 H).

実施例 1 3 7 - 2

2,2-ビス(3-オキソ-3-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}プロ
25 ピル)マロン酸ジメチルの合成

実施例 1 3 7 - 1 で得た1,3,3,5-ペンタンテトラカルボン酸テトラメチル (520 mg, 1.71 mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に、水酸化ナトリウム (145 mg, 3.63 mmol

5) を加え溶解後、反応液を室温にて7時間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去しカルボン酸混合物 (538 mg) を得た。これをDMF (5 ml) に溶解し、N-[4-(トリフルオロメチル) ベンジル] ピペラジン (440 mg, 1.80 mmol)、HOBt (2
90 mg, 2.15 mmol)、WSC塩酸塩 (440 mg, 2.56 mmol) を加え反応液を室温にて70時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて
10 洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール (15 ml) に溶解し、塩化チオニル (250 mg, 2.10 mmol) を滴下後室温にて30分攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和
食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100：1→20：1) にて分離精製し、標題化合物 (196 mg、収率16 %) を得た。
 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 3.72 (s, 6 H), 3.61 (brt, 4 H, $J = 4.9$ Hz), 3.56 (s, 4 H), 3.46 (brt, 4
15 H, $J = 4.9$ Hz), 2.38 - 2.45 (m, 8 H), 2.28 - 2.35 (m, 4 H), 2.19 - 2.26 (m, 4 H).

実施例 1 3 8

6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン酸tert-ブチルの
20 合成

実施例 1 3 8 - 1

3-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イル)プロパン酸メチルの合成

メルドラム酸 (3.0 g, 20.8 mmol) のアセトニトリル (25 ml) 溶液に、炭酸カリウム (2.9 g, 21.0 mmol)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (4.75 g, 20.9 mmol) を加え、反応液を室温にて20分間攪拌した。反応液にアクリル酸メチル (2.58 g, 30.0 mmol) のアセトニトリル (10 ml) 溶液を加え、60℃にて8時間攪拌した。
25 反応液に水を加え、ジエチルエーテルにて洗浄した。水層を希塩酸にて酸性 (pH 1 -

2) にした後、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を真空下乾燥し、標題化合物 (2.41 g, 収率 50 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.93 (t, 1 H, J = 5.6 Hz), 3.68 (s, 3 H), 2.66 (t, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.40 (dt, 2 H, J = 7.1, 5.6 Hz), 1.82 (s, 3 H), 1.78 (s, 3 H).

実施例 1 3 8 - 2

3-[5-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イル]プロパン酸メチルの合成

10 実施例 1 3 8 - 1 で得た 3-(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イル)プロパン酸メチル (432 mg, 1.88 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に、炭酸カリウム (270 mg, 1.95 mmol)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (430 mg, 1.89 mmol) を加え、反応液を 40 °C にて 10 分間攪拌した。反応液にプロモ酢酸 tert-ブチル (730 mg, 3.74 mmol) を加え、60 °C にて 7 時間攪拌した。反応液に希塩酸水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5 : 1 → 3 : 1) にて分離精製し、標題化合物 (627 mg, 収率 97%) を得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.68 (s, 3 H), 3.09 (s, 2 H), 2.47 (t, 2 H, J = 7.9 Hz), 2.23 (t, 2 H, J = 7.9 Hz), 1.93 (s, 3 H), 1.84 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H).

実施例 1 3 8 - 3、1 3 8 - 4

実施例 1 3 8 - 3

3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサンニ
25 酸 1-tert-ブチル 6-メチルの合成

実施例 1 3 8 - 4

6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-3-({4-[4-(ト

リフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン酸tert-ブチルの合成

実施例 1 3 8 - 2 で得た3-[5-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イル]プロパン酸メチル (1.38 g, 4.01 mmol) のTHF (8 ml)、メタノール (8 ml) 溶液に、1 N水酸化リチウム水溶液 (7.9 ml) を加え、この反応液を室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣をDMSO (10 ml) 溶液とした。このDMSO溶液を、160℃にて2時間加熱攪拌した。反応液に5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去しモノカルボン酸混合物 (940 mg) を得た。

上記モノカルボン酸混合物 (465 mg, 3-[5-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)-2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサン-5-イル]プロパン酸メチルより比例計算して1.79 mmol) をDMF (5 ml) に溶解し、この溶液にN-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル] ピペラジジン (0.90 g, 3.68 mmol)、HOBt (0.49 g, 3.63 mmol)、WSC塩酸塩 (0.70 g, 3.65 mmol)、トリエチルアミン (0.30 g, 2.96 mmol) を加え室温にて10日間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール = 20 : 1→5 : 1) にて分離精製し、3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン二酸1-tert-ブチル 6-メチル (419 mg, 収率3行程48 %)、6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン酸tert-ブチル (260 mg, 収率3行程21 %) を得た。

実施例 1 3 8 - 3 の化合物

3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン二酸1-tert-ブチル 6-メチル

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.0 H

z), 3.69 (s, 3 H), 3.62 (brt, 2 H, J = 4.9 Hz), 3.56 (s, 2 H), 3.45 (brt, 2 H, J = 4.9 Hz), 2.79 - 2.87 (m, 1 H), 2.65 (dd, 1 H, J = 16.4, 8.9 Hz), 2.28 - 2.45 (m, 7 H), 1.84 - 1.98 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H).

実施例 1 3 8 - 4 の化合物

- 5 6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン酸tert-ブチル
- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 3.56 (s, 4 H), 3.35 - 3.70 (m, 8 H), 3.23 - 3.30 (m, 1 H), 2.70 (dd, 1 H, J = 16.3, 9.0 Hz), 2.50 - 2.61 (m, 1 H), 2.18 - 2.48 (m, 10 H), 1.86 - 1.9
- 10 8 (m, 1 H), 1.69 - 1.80 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H).

実施例 1 3 9

- 6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン酸メチルの合成
- 実施例 1 3 8 で得た6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン酸tert-ブチル (250 mg, 0.358 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1.5 ml)、クロロベンゼン (2 ml) 溶液を室温にて3時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣をメタノール (5 ml) に溶解した。この溶液に塩化チオニル (110 mg, 0.925 mmol) を滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、
- 20 酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール = 20 : 1→クロロホルム:メタノール = 20 : 1) にて分離精製し、標題化合物 (145 mg, 収率2行程63 %) を得た。
- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 7.8 Hz), 7.44 (d, 4 H, J = 7.8 Hz), 3.64 (s, 3 H), 3.56 (s, 4 H), 3.50 - 3.72 (m, 6 H), 3.40 - 3.49 (m, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 1 H), 2.83 (dd, 1 H, J = 16.7, 9.4 Hz), 2.49 - 2.62 (m, 1 H), 2.29 - 2.48 (m, 9 H), 2.19 - 2.29 (m, 1 H), 1.88 - 1.98 (m, 1 H), 1.71
- 25

- 1.81 (m, 1 H).

実施例 1 4 0

6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン酸メチルの合成

- 5 実施例 1 3 8 - 3 で得た 3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン二酸 1-tert-ブチル 6-メチル (285 mg, 0.586 mmol) のトリフルオロ酢酸 (1.5 ml)、クロロベンゼン (2 ml) 溶液を室温にて 2 時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣を DMF (5 ml) に溶解した。この溶液に N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (200 mg, 0.819 mmol)、HOBt (110
10 mg, 0.814 mmol)、WSC 塩酸塩 (170 mg, 0.887 mmol)、トリエチルアミン (180 mg, 1.78 mmol) を加え室温にて 13 時間、40°C にて 2 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 50 : 1 → 20 : 1) にて分離精製し、標
15 題化合物 (327 mg, 収率 2 行程 85 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 3.69 (s, 3 H), 3.56 - 3.66 (m, 4 H), 3.56 (s, 4 H), 3.41 - 3.49 (m, 4 H), 2.88 - 2.97 (m, 1 H), 2.79 (dd, 1 H, J = 16.0, 9.0 Hz), 2.34 - 2.48 (m, 1 H), 1.88 - 1.95 (m, 2 H).

20 実施例 1 4 1

6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン酸の合成

- 実施例 1 4 0 で得た 6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘ
25 キサン酸メチルを、実施例 1 3 2 と同様にアルカリ加水分解し、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, J = 7.7 Hz), 7.46 (d, 4 H, J = 7.7 Hz), 3.45 - 3.75 (m, 12 H), 2.88 - 2.98 (m, 1 H), 2.81 (dd, 1 H, J = 16.7, 8

.6 Hz), 2.62 - 2.71 (m, 1 H), 2.35 - 2.60 (m, 10 H), 1.75 - 1.81 (m, 2 H).

実施例 1 4 2

N,N-ジメチル-6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサンア

5 ミドの合成

実施例 1 4 1 で得た6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン酸とジメチルアミンを実施例 1 0 6 と同様の方法で縮合反応し、標題化合物を得た。

- 10 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 7.9 Hz), 7.44 (d, 4 H, J = 7.9 Hz), 3.57- 3.64 (m, 4 H), 3.56 (s, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.34 - 3.50 (m, 5 H), 3.17 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.90 (dd, 1 H, J = 16.1, 9.7 Hz), 2.35 - 2.46 (m, 8 H), 2.22 - 2.33 (m, 3 H), 1.76 - 1.95 (m, 2 H).

実施例 1 4 3

- 15 1-[5-オキソ-2-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-5-(1-ピペリジニル)ペンタノイル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

- 実施例 1 4 1 で得た6-オキソ-6-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)ヘキサン酸とピペリジンを実施例 1 0 6 と同様の方法で縮合反応し、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, 4 H, J = 8.0 Hz), 7.42 - 7.49 (br, 4 H), 3.38 - 3.70 (m, 17 H), 2.89 (dd, 1 H, J = 15.6, 9.3 Hz), 2.20 - 2.55 (m, 11 H), 1.75 - 1.96 (m, 2 H), 1.4 - 1.7 (m, 6 H).

25 実施例 1 4 4

6-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-3-{[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}-6-オキソヘキサン酸tert-ブチルの合成

実施例 1 3 8 と同様に合成し、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.44 (brs, 2 H), 7.39 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.38 (d, 1 H, J = 8.2 Hz), 7.15 (brd, 2 H, J = 8.2 Hz), 3.45 (s, 4 H), 3.35 - 3.71 (m, 8 H), 3.23 - 3.31 (m, 1 H), 2.71 (dd, 1 H, J = 16.4, 9.0 Hz), 2.49 - 2.60 (m, 1 H), 2.17 - 2.47 (m, 10 H), 1.86 - 1.98 (m, 1 H), 1.70 - 1.80 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H).

実施例 1 4 5

6-[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]-4-{[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}-6-オキソヘキサン酸メチル の合成

10 実施例 1 4 0 と同様に合成し、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.43 (d, 2 H, J = 1.8 Hz), 7.39 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.15 (d, 2 H, J = 8.2, 1.8 Hz), 3.69 (s, 3 H), 3.54 - 3.65 (m, 4 H), 3.45 (s, 4 H), 3.42 - 3.49 (m, 4 H), 2.89 - 2.97 (m, 1 H), 2.79 (dd, 1 H, J = 16.1, 9.1 Hz), 2.33 - 2.48 (m, 11 H), 1.88 - 1.96 (m, 2 H).

15 実施例 1 4 6

N-[2-メチル-5-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジンカルボキサミドの合成

実施例 1 2 4 と同様に合成し、標題化合物を得た。

20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.59 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.57 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.06 (dd, 1 H, J = 7.7, 1.6 Hz), 6.21 (brs, 1 H), 3.7 - 3.8 (br, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.52 (brt, 6 H, J = 5.0 Hz), 2.51 (brt, 6 H, J = 5.0 Hz), 2.35 - 2.5 (br, 2 H), 2.24 (s, 3 H).

25 実施例 1 4 7

N-[2-メトキシ-5-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル

ル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジンカルボキサミドの合成

実施例 1 4 7 - 1

4-メトキシ-3-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)アミノ]安息香酸メチルの合成

トリホスゲン (45 mg, 0.152 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、氷冷下 3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル (75 mg, 0.414 mmol)、トリエチルアミン (70 mg, 0.692 mmol) の THF (2 ml) 溶液を滴下し、反応液を 0°C にて 10 分、室温にて 20 分攪拌した。反応液に N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (103 mg, 0.414 mmol) の THF (1 ml) 溶液を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 50 : 1 → 30 : 1) にて分離精製し、標題化合物 (201 mg) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.78 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.73 (dd, 1 H, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.59 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.04 (brs, 1 H), 6.88 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 3.93 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 3.54 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.51 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz).

実施例 1 4 7 - 2

N-[2-メトキシ-5-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジンカルボキサミドの合成

実施例 1 4 7 - 1 で得た 4-メトキシ-3-[(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)アミノ]安息香酸メチルを、実施例 1 3 2 と同様にアルカリ加水分解後、得られたカルボン酸を実施例 1 0 6 と同様に縮合反応し、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 7.59 (d, 2 H, J = 8.5 H

- z), 7.57 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.12 (dd, 1 H, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.08 (brs, 1 H), 6.87 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 3.89 (s, 3 H), 3.65 - 3.8 (br, 2H), 3.60 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.52 (brt, 6 H, J = 5.0 Hz), 2.50 (brt, 6 H, J = 5.0 Hz), 2.35 - 2.5 (br, 2 H).

実施例 1 4 8

N-[2-メトキシ-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

10 実施例 1 4 8 - 1

3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸メチルの合成

3-ヒドロキシ-4-ニトロ安息香酸 (0.63 g, 3.44 mmol) のアセトン (10 ml) 懸濁液に、炭酸カリウム (1.62 g, 11.7 mmol)、硫酸ジメチル (0.88 g, 6.98 mmol) を加え、反応液を3時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。

- 15 有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し標題化合物 (691 mg, 収率95 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.84 (d, 1 H, J = 8.3 Hz), 7.76 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, J = 8.3, 1.6 Hz), 4.02 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H).

実施例 1 4 8 - 2

20 4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチルの合成

実施例 1 4 8 - 1 で得た3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸メチル (0.69 g, 3.27 mmol)、50% wet 10% パラジウム炭素 (0.20 g) のTHF (10 ml) 懸濁液を水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾去し、濾液を減圧濃縮、真空下乾燥し標題化合物 (0.60 g) を得た。

- 25 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.54 (dd, 1 H, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.45 (d, 1 H, J = 1.7 Hz), 6.66 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 4.21 (brs, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H).

実施例 1 4 8 - 3

N-[2-メトキシ-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

- 5 実施例 1 4 8 - 2 で得た4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチルを実施例 1 4 7 と同様に合成し、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.15 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.17 (s, 1 H), 7.01 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz), 6.96 (dd, 1 H, $J = 8.3$, 10 1.7 Hz), 3.89 (s, 3 H), 3.60 - 3.80 (br, 4 H), 3.60 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.53 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 2.50 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 2.35 - 2.5 (br, 4 H).

実施例 1 4 9

- 15 N-[2-ヒドロキシ-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

実施例 1 4 8 で得たN-[2-メトキシ-4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミド (93 mg, 0.140 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、三
20 臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (0.91 M, 0.4 ml, 0.36 mmol) を加え室温にて3時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え15分間攪拌後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1 $\rightarrow$ 20 : 1) にて分離精製し、標題化合物 (58 mg, 収率64 %) 25 を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.42 (s, 1 H), 7.59 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.58 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.44 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.0

8 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 1.9 Hz), 6.82 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.9 Hz), 6.81 (s, 1 H), 3.7 - 3.9 (br, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.57 (s, 2 H), 3.55 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.40 - 3.52 (br, 2 H), 2.51 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.3 - 2.5 (br, 4 H).

5 実施例 1 5 0

N-[2-ヒドロキシ-5-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

10 実施例 1 4 7 で得た N-[2-メトキシ-5-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドから実施例 1 4 9 と同様に合成し、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.69 (s, 1 H), 7.53 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.51 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.40 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.38 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.02 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 7.01 (s, 1 H), 6.90 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 6.55 (s, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 3.48 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 3.35 - 3.67 (m, 4 H), 2.45 (brt, 4 H, J = 5.0 Hz), 2.30 - 2.42 (m, 4 H).

15 実施例 1 5 1

20 N-[4-(2-オキソ-2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボキサミドの合成

実施例 1 5 1 - 1

[2-({4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル}カルボニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル]酢酸の合成

25 トリホスゲン (260 mg, 0.876 mmol) の THF (3 ml) 溶液に、氷冷下 (2-アミノ-4-チアゾリル) 酢酸エチル (0.40 g, 2.15 mmol) の THF (8 ml) 溶液を滴下し、反応液を 0°C にて 30 分、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチル (0.55 g, 2.95 mmol) の THF (6 ml) 溶液、トリエチルアミン (0.43 g, 4.25 m

mol) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2→1 : 1）にて分離し、ウレア体混合物（0.36 g）を得た。

上記ウレア体混合物のTHF（3 ml）、エタノール（3 ml）溶液に、1 N水酸化カリウム水溶液（5 ml）を加え、この反応液を室温にて2時間攪拌した。反応液を水、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水で抽出し、水層を酢酸エチルにて洗浄した。水層に塩酸水を加えpH～4付近とし、酢酸エチル：THF（2 : 1）にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、真空下乾燥し標題化合物（0.16 g、二行程収率20 %）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 6.75 (brs, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.42 - 3.49 (m, 4 H), 3.28 - 3.36 (m, 4 H), 1.40 (s, 9 H).

実施例 1 5 1 - 2

4-([4-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ}カルボニル)-1-ピペラジニルカルボン酸tert-ブチルの合成

実施例 1 5 1 - 1 で得た[2-([4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-ピペラジニル]カルボニル}アミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]酢酸から実施例 1 0 6 と同様に縮合反応し、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.57 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.43 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 6.75 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.65 (brt, 2 H, J = 5.0 Hz), 3.53 (s, 2 H), 3.44 - 3.54 (m, 10 H), 2.41 (brt, 2 H, J = 5.0 Hz), 2.34 (brt, 2 H, J = 5.0 Hz), 1.48 (s, 9 H).

実施例 1 5 1 - 3

N-[4-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニルカルボ

キサミドの合成

実施例 1 5 1 - 2 で得た 4-([4-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-1,3-チアゾール-2-イル]アミノ)カルボニル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル (235 mg, 0.394 mmol) の酢酸 (1 ml)、メタノール (1 ml) 溶液に、4N塩酸ジオキサン溶液 (3 ml) を加え、反応液を室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、真空下乾燥し、脱Boc体混合物 (250 mg) を得た。

上記脱Boc混合物 (30 mg, 比例計算より 0.053 mmol)、炭酸カリウム (25 mg, 0.18 mmol) の DMF (1 ml) 懸濁液に、4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロマイド (14 mg, 0.058 mmol) を加え、反応液を室温にて21時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 50 : 1 → 10 : 1) にて分離精製し、標題化合物 (20 mg, 収率 58 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 6.58 (s, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.65 (brt, 2 H, $J = 4.8$ Hz), 3.58 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.50 - 3.57 (m, 4 H), 3.48 (brt, 2 H, $J = 5.0$ Hz), 2.49 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 2.41 (brt, 2 H, $J = 5.0$ Hz), 2.33 (brt, 2 H, $J = 4.8$ Hz).

実施例 1 5 2

1-([1-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

実施例 1 5 2 - 1

1-(1H-イミダゾール-4-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

4-イミダゾールカルボン酸から実施例 1 0 6 と同様に縮合反応し、標題化合物を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.9 – 10.6 (brs., 1 H), 7.67 – 7.80 (br, 1 H), 7.60 (brs, 1 H), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 4.20 – 4.35 (br, 1 H), 3.7 – 3.9 (br, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 2.53 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz).

5 実施例 1 5 2 – 2

[4-($\{4-[4-(\text{トリフルオロメチル})\text{ベンジル}]-1\text{-ピペラジニル}\}$ カルボニル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチルの合成

実施例 1 5 2 – 1 で得た 1-(1H-イミダゾール-4-イルカルボニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (1.69 g, 5.0 mmol)、炭酸カリウム (0.85 g, 6.15 mmol) の DMF (10 ml) 懸濁液に、クロロ酢酸エチル (0.62 g, 5.06 mmol) を加え、反応液を 50°C にて 6 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチル：トルエン (2 : 1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム：メタノール = 5 : 1) にて分離精製し、標題化合物 (1.577 g、収率 74 %) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz), 4.70 (s, 2 H), 4.25 – 4.35 (br, 2 H), 4.26 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 3.7 – 3.85 (br, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 2.51 (brt, 4 H, $J = 5.0$ Hz), 1.30 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz).

20 実施例 1 5 2 – 3

1-{[1-(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル}-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

実施例 1 5 2 – 2 で得た [4-($\{4-[4-(\text{トリフルオロメチル})\text{ベンジル}]-1\text{-ピペラジニル}\}$ カルボニル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチルを、実施例 1 3 2 と同様にアルカリ加水分解後、得られたカルボン酸を実施例 1 0 6 と同様に縮合反応し、標題化合物を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.58 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.52 (d, 1 H, J = 1.3 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.44 (d, 1 H, J = 1.3 Hz), 4.78 (s, 2 H), 4.2 - 4.4 (br, 2 H), 3.7 - 3.85 (br, 2 H), 3.67 (brt, 2 H, J = 4.9 Hz), 3.60 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H), 3.48 (brt, 2 H, J = 4.9 Hz), 2.45 - 2.55 (m, 8 H).

実施例 1 5 3

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[4-(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル)スルホニル]フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド

4-(トリフルオロメチル)ベンジルピペラジン (269 mg, 0.5 mmol) と トリエチルアミン (0.09 ml, 0.6 mmol) を THF (5 ml) に溶かし、室温で攪拌した。この溶液に 4-(クロロスルホニル)フェニルイソシアナート (109 mg, 0.5 mmol) を加え、室温のまま 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、溶媒留去した。これをカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 40 : 1) で精製し、無色オイルとして、標題化合物 297mg を得た。(収率 89%)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 - 7.65 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 4 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.65 (s, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.51 - 3.57 (m, 6 H), 3.00 (brs, 4 H), 2.51 (brs, 8 H).

実施例 1 5 3 同様に、実施例 1 5 4 から実施例 1 6 1 までの化合物を合成した。

20 実施例 1 5 4

4-(4-クロロベンジル)-N-(4-{4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル}スルホニル)フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.22 - 7.34 (m, 6 H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 3.50 - 3.55 (m, 6 H), 3.43 (s, 2 H), 2.99 (brs, 4 H), 2.49 (brs, 8 H).

実施例 1 5 5

4-(3,4-ジクロロベンジル)-N-(4-{4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル}スル

ホニル}フェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 4 H), 3.50 (s, 2 H), 3.41 (s, 2 H), 3.00 (brs, 4 H), 2.48 (brs, 8 H).

実施例 1 5 6

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}カルボニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.30 - 7.60 (m, 12 H), 6.44 (s, 1 H), 3.48 - 3.85 (m, 12 H), 2.54 - 2.85 (m, 8 H), 1.90 - 1.98 (m, 3 H), 1.78 (br, 1 H).

実施例 1 5 7

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}カルボニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.26 - 7.60 (m, 11 H), 7.03 (t, 1 H, J = 7.1 Hz), 6.48 (d, 1 H, J = 3.2 Hz), 3.45 - 3.80 (m, 12 H), 2.55 - 2.82 (m, 8 H), 1.90 - 2.00 (m, 3 H), 1.75 - 1.80 (m, 1 H).

実施例 1 5 8

4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-[4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1,4-ジアゼパン-1-イル}スルホニル)フェニル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.69 (dd, 2 H, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 7.50 - 7.60 (m, 6 H), 7.46 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.40 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 6.53 (s, 1 H), 3.60 - 3.71 (m, 8 H), 3.32 - 3.39 (m, 4 H), 2.61 - 2.79 (m, 8 H), 1.92 - 1.99 (m, 2 H), 1.75 - 1.85 (m, 2 H).

25 実施例 1 5 9

1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}スルホニル)フェニル]スルホニル}ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.11 (t, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.98 (dd, 2 H, J = 7.8 Hz, 1.7 Hz), 7.74 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.37 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 3.54 (s, 4 H), 3.08 (brs, 8 H), 2.51 – 2.55 (m, 8 H).

実施例 1 6 0

- 5 1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[2-(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}スルホニル)フェニル]スルホニル}ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.12 – 8.19 (m, 2 H), 7.65 – 7.72 (m, 2 H), 7.55 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.39 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 3.59 (s, 4 H), 3.30 – 3.35 (m, 8 H), 2.45 – 2.50 (m, 8 H).

10 実施例 1 6 1

1-{[4-クロロ-2-フルオロ-5-(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]スルホニル}-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン

- 15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (d, 1 H, J = 7.1 Hz), 7.53 – 7.60 (m, 4 H), 7.45 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.39 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.31 (d, 1 H, J = 9.3 Hz), 3.82 (t, 2 H, J = 5.0 Hz), 3.59 (s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.20 – 3.29 (m, 6 H), 2.41 – 2.59 (brm, 8 H).

実施例 1 6 2

- 20 1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[4-(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]スルホニル}ピペラジン

- 4-(トリフルオロメチル)ベンジルピペラジン (244 mg, 1 mmol) と トリエチルアミン (0.14 ml, 1 mmol) を THF (2 ml) に溶かし、室温で攪拌した。この溶液に 4-(クロロスルホニル)フェニル安息香酸 (88 mg, 0.4 mmol) を加え、室温のまま 2 時間攪拌した。反応液に DMF (2 ml)、HOBt (93 mg, 0.6 mmol)、WSC (153 mg, 0.8 mmol) を加え、さらに室温で 2 時間攪拌した。溶媒留去後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、溶媒留去した。これをカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 40 : 1)
- 25

で精製し、微黄色オイルとして、標題化合物261mgを得た。(収率100%)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.51 - 7.60 (m, 6 H),
7.45 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.37 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 3.82 (brs, 2 H), 3.60
(s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.39 (brs, 2 H), 3.04 (brs, 4 H), 2.50 - 2.56 (m, 6
5 H), 2.41 (brs, 2 H).

実施例 1 6 2 と同様に、実施例 1 6 3 から実施例 1 6 5 の化合物を合成した。

実施例 1 6 3

1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]
]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]スルホニル}ピペラジン

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.73 - 7.80 (m, 2 H), 7.60 - 7.65 (m, 2 H), 7.58
(d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.53 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.45 (d, 2 H, J = 8.1 Hz),
7.36 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 3.81 (br, 2 H), 3.59 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.3
9 (br, 2 H), 3.05 (brs, 4 H), 2.35 - 2.55 (brm, 8 H).

実施例 1 6 4

15 1-(4-クロロベンジル)-4-[4-{[4-(4-クロロベンジル)-1-ピペラジニル]カルボニル}
フェニル]スルホニル]ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.78 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.54 (d, 2 H, J = 8.4
Hz), 7.24 - 7.31 (m, 6 H), 7.18 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 3.81 (br, 2 H), 3.51 (s,
2 H), 3.45 (s, 2 H), 3.37 (br, 2 H), 3.03 (brs, 4 H), 2.34 - 2.55 (brm, 8
20 H).

実施例 1 6 5

1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-[4-{[4-(3,4-ジクロロベンジル)-1-ピペラジニル]カル
ボニル}フェニル]スルホニル]ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.56 (d, 2 H, J = 8.4
25 Hz), 7.32 - 7.42 (m, 4 H), 7.16 - 7.26 (m, 1 H), 7.05 - 7.15 (m, 1 H), 3.82
(br, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 3.35 - 3.40 (brm, 2 H), 3.04 (brs,
4 H), 2.35 - 2.55 (brm, 8 H).

実施例 1 6 6

1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-[4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}スルホニル)ベンゾイル]ピペラジン

4-(トリフルオロメチル)ベンジルピペラジン (244 mg, 1 mmol) と トリエチルアミン (0.14 ml, 1 mmol) を THF (2 ml) に溶かし、室温で攪拌した。この溶液に4-(クロロスルホニル)フェニル安息香酸 (88 mg, 0.4 mmol) を加え、室温のまま2時間攪拌した。溶媒留去後、1N塩酸水、酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取、減圧乾燥した。得られた結晶はDMF (2 ml) に溶解させ、3,4-ジクロロベンジルピペラジン (38 mg, 0.15 mmol) 、

10 HOBt (23 mg, 0.15 mmol) 、WSC (38 mg, 0.2 mmol) を加え、さらに室温で2時間攪拌した。溶媒留去後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、溶媒留去した。これをカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で精製し、微黄色オイルとして、標題化合物93mgを得た。(収率35%)

15 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.51 - 7.58 (m, 4 H), 7.44 (d, 1 H, J = 1.9 Hz), 7.34 - 7.43 (m, 3 H), 7.12 - 7.18 (m, 1 H), 3.82 (br, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.39 (br, 2 H), 3.04 (brs, 4 H), 2.35 - 2.55 (brm, 8 H).

実施例 1 6 6 と同様に、実施例 1 6 7 の化合物を合成した。

20 実施例 1 6 7

1-(3,4-ジクロロベンジル)-4-{4-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}カルボニル)フェニル]スルホニル}ピペラジン

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.52 - 7.61 (m, 4 H), 7.45 (d, 2 H, J = 8.0 Hz), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.09 (dd, 1 H, J = 8.2 Hz, 1.9 Hz), 3.82 (br, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 3.35 - 3.41 (brm, 2 H), 3.04 (brs, 4 H), 2.40 - 2.57 (brm, 8 H).

実施例 1 6 8

1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}スルホニル)エチル]スルホニル}ピペラジンの合成

実施例 1 6 8 - 1

1, 2-エタンジスルホン酸二ナトリウムの合成

5. 1, 2-ジブロモエタン (1.12 g, 5.96 mmol) を水 (3 ml) に加えて攪拌しながら、亜硫酸ナトリウム (1.54 g, 12.2 mmol) を加え、8時間加熱還流した。室温に戻して、溶媒を減圧留去して、得られた残渣をエーテルで洗浄した。白色固体として標題化合物 (1.14 g, 94.4%) を得た。

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 3.20 (s, 4 H).

10 実施例 1 6 8 - 2

1, 2-エタンジスルホンジクロライドの合成

- 1, 2-エタンジスルホン酸 (530 mg, 2.62 mmol) と五塩化リン (2.73 g, 13.1 mmol) を固体のまま、攪拌しながら、120°Cに温度を上げると、互いに熔融した。120°Cのまま、2時間攪拌して、反応容器を室温に戻し、水を少しずつ加えていった。酢酸エチルで抽出して、有機層は水洗、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。白色結晶として標題化合物 (467 mg, 78.5%) を得た。
- 15

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.27 (s, 4 H).

実施例 1 6 8 - 3

- 1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[2-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}スルホニル)エチル]スルホニル}ピペラジンの合成
- 20

- 1, 2-エタンジスルホンジクロライド (105 mg, 0.462 mmol) に、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (248 mg, 1.02 mmol) のTHF (5 ml) 溶液を少しずつ加え、トリエチルアミン (190 μl , 1.4 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で精製した。黄色固体として標題化合物 (534 mg, 54.6%) を得た。
- 25

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.58 (brd, 4 H), 7.45 (brd, 4 H), 3.59 (s, 4 H),

3.31 (m, 4 H), 3.12 (m, 2 H), 2.88 (m, 2 H), 2.68 - 2.42 (m, 12 H).

実施例 1 6 8 と同様に、実施例 1 6 9、実施例 1 6 9 の化合物を合成した。

実施例 1 6 9

- 1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[3-(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]
5]-1-ピペラジニル}スルホニル)プロピル]スルホニル}ピペラジンの合成

実施例 1 6 9 - 1

1,3-プロパンジスルホン酸二ナトリウムの合成

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 2.98 (t, 4 H, $J = 7.7$ Hz), 2.15 (quint, 2 H, $J = 7.7$ Hz).

10 実施例 1 6 9 - 2

1,3-プロパンジスルホニルジクロライドの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.97 (t, 4 H, $J = 7.0$ Hz), 2.79 (quint, 2 H, $J = 7.0$ Hz).

実施例 1 6 9 - 3

- 15 1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-4-{[3-(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]
]-1-ピペラジニル}スルホニル)プロピル]スルホニル}ピペラジンの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, $J = 8.0$ Hz), 7.49 - 7.43 (brm, 4 H), 3.62 (brs, 4 H), 3.42 - 3.28 (m, 8 H), 3.13 (t, 4 H, $J = 7.1$ Hz), 2.62 - 2.52 (m, 8 H), 2.37 (quint, 4 H, $J = 7.1$ Hz).

20 実施例 1 7 0

1-{[2,2-ジメチル-3-(4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}スルホニル)プロピル]スルホニル}-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

実施例 1 7 0 - 1

- 25 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジスルホン酸二ナトリウムの合成

^1H NMR (D_2O , 400 MHz) δ 3.07 (s, 4 H), 1.20 (s, 6 H).

実施例 1 7 0 - 2

2,2-ジメチル-1,3-プロパンジスルホニルジクロライドの合成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.16 (s, 4 H), 1.52 (s, 6 H).

実施例 170-3

- 1-[2,2-ジメチル-3-({4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}スル
5 ホニル)プロピル]スルホニル}-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合
成

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (d, 4 H, $J = 7.7$ Hz), 7.47 (br, 4 H), 3.62 (s, 4 H), 3.34 (br, 8 H), 3.27 (s, 4 H), 2.58 (br, 8 H), 1.36 (s, 6 H).

実施例 171

- 10 1-[(2-オキソ-2-{4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-ピペラジニル}エチル)ス
ルホニル]-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジンの合成

クロロスルホニルアセチルクロライド (136 mg、0.768 mmol) のTHF (4 ml) 溶液
を0°C下、攪拌しながら、1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピペラジン (1.92 g
、7.88 mmol) 、トリエチルアミン (2.1 ml、15 mmol) のTHF (6 ml) 溶液を滴下し
15 た。滴下後、反応温度を50°Cに上げて、1時間攪拌した。室温に戻して、飽和重曹水
を加えて反応を終結させた。酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水で洗浄した。有機層は
、さらに飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルカラム
クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) で精製した。薄黄色アモ
ルファスとして標題化合物 (693 mg、31.2%) を得た。

- 20 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.59 (brd, 4 H), 7.47 (brd, 4 H), 4.07 (s, 2 H),
3.73 - 3.42 (m, 12 H), 2.54 - 2.39 (m, 8 H).

実施例 172

C2C12筋筒細胞を用いた培地中の糖消費促進活性の検討

- 25 <細胞の培養>

C2C12細胞 (American Type Culture Collection) を 2×10^3 cells/wellでゼラチン
コートされた96穴プレートに播種した。培地は20%胎児牛血清、2mMグルタミン

含有DMEM (Duldecco's modified Eagle's medium、High Glucose) を用いた。2～3日後、細胞がプレートの底面に隙間なく接着している状態になったことを確認した後に、分化用培地 (2%馬血清、2mMグルタミン含有DMEM (High Glucose)) に交換した。この後、2～3日毎に培地交換し、7日目以降の細胞を用いた。

5 <薬剤の添加>

評価化合物を使用直前に分化用培地で希釈した。細胞プレートから培地を除去し、希釈した化合物溶液を各ウェルに添加した。その後、CO₂インキュベーターで約24時間培養を行なった。

<培養上清中のグルコース消費量の測定>

- 10 24時間培養後の培養上清を回収し、0.1%硫酸ドデシルナトリウムを含む生理食塩水で希釈した後、グルコース量測定用キット (グルコースCIIテストワコー、和光純薬) を用いて、グルコース濃度を決定した。薬剤未添加のグルコース濃度と薬剤添加のグルコース濃度との差をグルコース消費量とし、活性は10mMのメトホルミン塩酸塩を添加した際のグルコース消費量を100%として算出した。

15 <結果>

【表2】

グルコース消費量 (% vsメトホルミン (10 mM))				
被験物質 \ (濃度)	(0.1 μ M)	(1 μ M)	(10 μ M)	(10 mM)
メトホルミン	—	—	—	100
実施例 1	39	89	—	—
実施例 17	47	92	89	—
実施例 18	23	49	90	—
25 実施例 42	—	49	80	—
実施例 46	14	81	86	—
実施例 49	35	87	99	—

	実施例 7 6	1 6	6 4	8 8	—
	実施例 9 4	1 3	4 3	8 6	—
	実施例 1 0 6	6 0	7 9	6 8	—
	実施例 1 0 8	2 0	6 9	9 9	—
5	実施例 1 1 2	—	7 4	8 9	—
	実施例 1 1 8	—	4 2	8 8	—
	実施例 1 2 1	3 8	9 2	9 1	—
	実施例 1 2 2	6 0	9 6	9 3	—
	実施例 1 3 3	2 2	4 1	8 9	—
10	実施例 1 4 0	2 4	8 4	9 5	—
	実施例 1 4 6	3 6	7 9	9 9	—
	実施例 1 4 7	1 9	8 2	9 0	—
	実施例 1 4 8	—	9 9	9 6	—
	実施例 1 5 0	—	8 8	1 0 1	—
15	実施例 1 5 3	2 0	4 8	8 8	—
	実施例 1 6 2	—	9 3	9 6	—
	実施例 1 6 6	5 1	9 9	9 9	—
	実施例 1 6 9	—	8 6	1 0 0	—
	実施例 1 7 0	4 6	8 6	1 0 5	—
20	実施例 1 7 1	2 3	4 9	8 7	—

実施例 1 7 3

<使用動物>

6 週齢の雄性C57BL/6Nマウスを購入し、6. 5 週齢で実験に供した。

25 <病態惹起と群分け>

マウスにストレプトゾトシン (STZ) を200 mg/kgとなるように、1日1回、2日間連続して腹腔内投与した。その翌々日に全個体の血糖値と体重を測定し、各群の血糖値

と体重の分布が均等になるように群分けした (n=8)。血糖値の測定は、マウスの尾端部にメスで小さく傷をつけ、血液数 μ lを取って、アントセンスII (バイエル・三共) を用いて行った。

<薬液の調製>

- 5 投与容量が10 ml/kgとなるように被験物質を0.5% CMC-saline (vehicle) に懸濁し、被験物質投与液とした。

<被験物質の投与と血糖値の測定>

- 群分けに続いて、マウスの薬液投与直前の血糖値 (0時間値) を測定した。続いて被験物質を1又は3 mg/kg (10 ml/kg) となるように強制経口投与した。さらにその
10 直後にインスリンを投与 (3 U/kg, s.c.) した。薬液投与後4時間目に各群のマウスの血糖値を測定した。

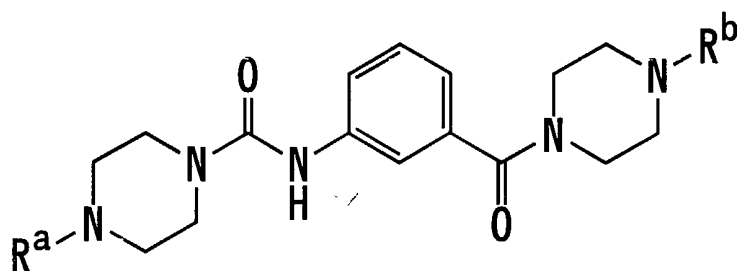
<結果>

【表3】

15	被験物質\時間	血糖値 (mg/dL)	
		0時間	4時間
	インスリン+Vehicle	410 $\pm$ 15	261 $\pm$ 92
	インスリン+実施例17 (1 mg/kg, p.o.)	408 $\pm$ 22	154 $\pm$ 32**
20	インスリン+実施例17 (3 mg/kg, p.o.)	404 $\pm$ 16	129 $\pm$ 43**

** : $P < 0.01$ vs Insulin + Vehicle

実施例1～15、21、23、24、26、27



実施例 1 : $R^a = R^b = 4\text{-トリフルオロメチルベンジル}$

実施例 2 : $R^a = R^b = 3, 4\text{-ジクロロベンジル}$

実施例 3 : $R^a = R^b = 2\text{-ナフチルメチル}$

5 実施例 4 : $R^a = R^b = 3, 4\text{-ジフルオロベンジル}$

実施例 5 : $R^a = R^b = 4\text{-tert-ブチルベンジル}$

実施例 6 : $R^a = R^b = 3, 4\text{-ジメチルベンジル}$

実施例 7 : $R^a = R^b = 4\text{-フルオロベンジル}$

実施例 8 : $R^a = R^b = 4\text{-クロロベンジル}$

10 実施例 9 : $R^a = R^b = 4\text{-ブromoベンジル}$

実施例 10 : $R^a = R^b = 3\text{-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) プロピル}$

実施例 11 : $R^a = R^b = 3, 4\text{-ジメトキシベンジル}$

実施例 12 : $R^a = R^b = 2\text{-キノリルメチル}$

実施例 13 : $R^a = R^b = (5\text{-メチル-2-チエニル})\text{メチル}$

15 実施例 14 : $R^a = R^b = 2, 3\text{-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-6-イルメチル}$

実施例 15 : $R^a = R^b = 3\text{-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) プロピル}$

実施例 21 : $R^a = R^b = 1, 3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル}$

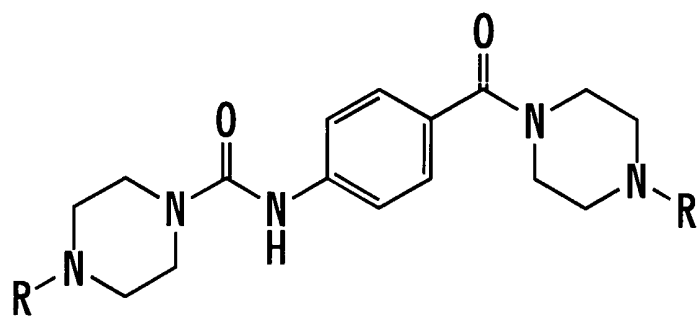
実施例 23 : $R^a = \text{フェニル}$, $R^b = 1, 3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル}$

20 実施例 24 : $R^a = \text{ベンジル}$, $R^b = 1, 3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル}$

実施例 26 : $R^b = 1, 3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル}$, $R^a = \text{ベンジル}$

実施例 27 : $R^b = 1, 3\text{-ベンゾジオキソール-5-イルメチル}$, $R^a = \text{フェニル}$

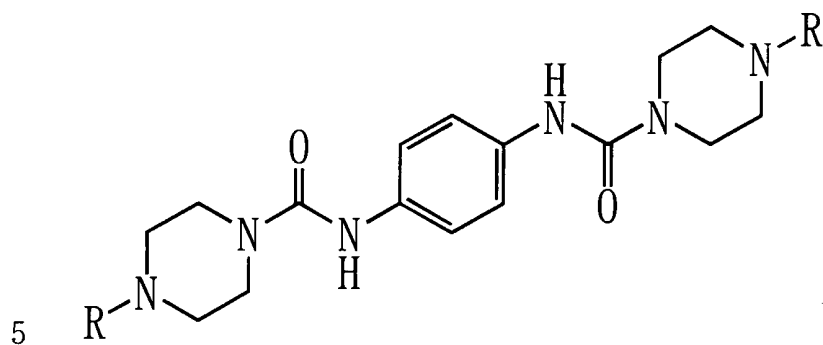
実施例 16 ~ 20



実施例 16 : R = 1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル

実施例 17 : R = 4-(トリフルオロメチル)ベンジル

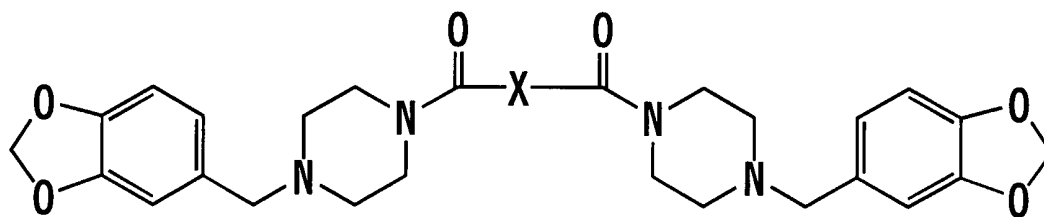
実施例 18 : R = 4-クロロベンジル

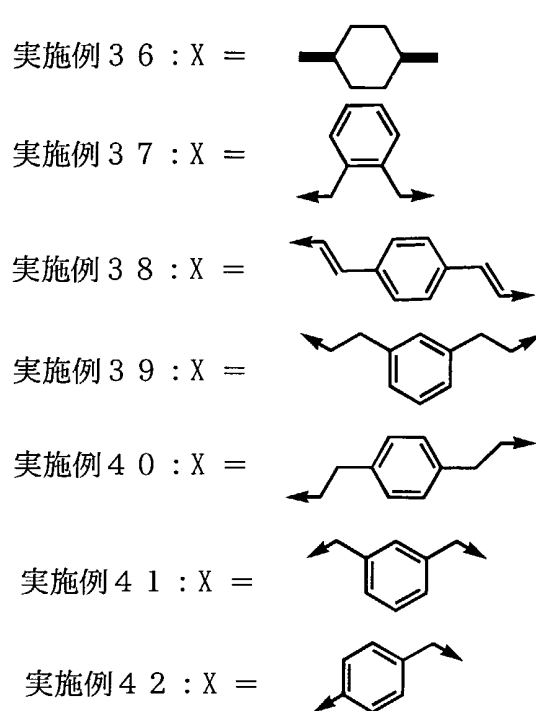
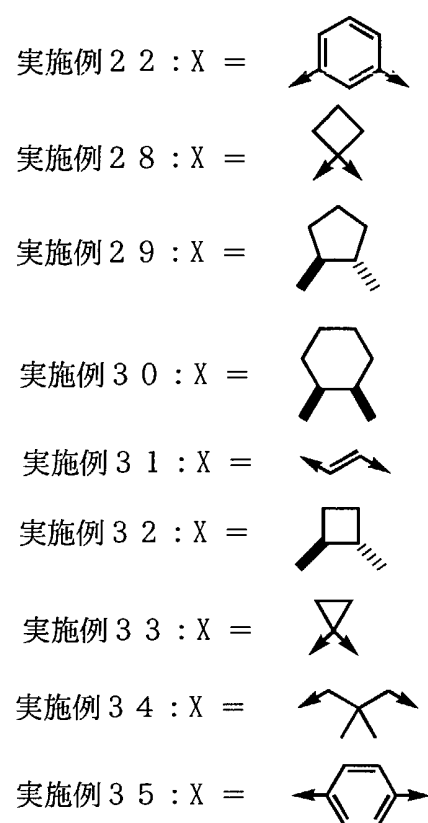


実施例 19 : R = 4-(トリフルオロメチル)ベンジル

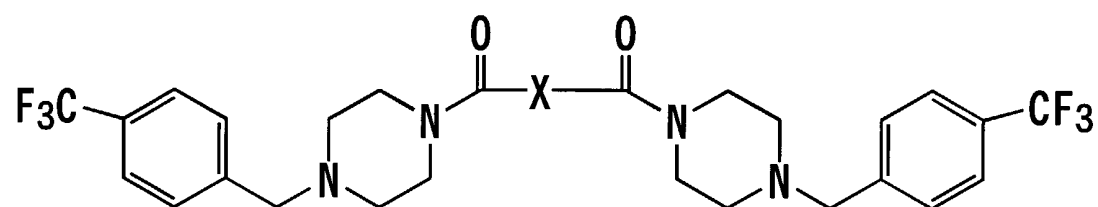
実施例 20 : R = 4-クロロベンジル

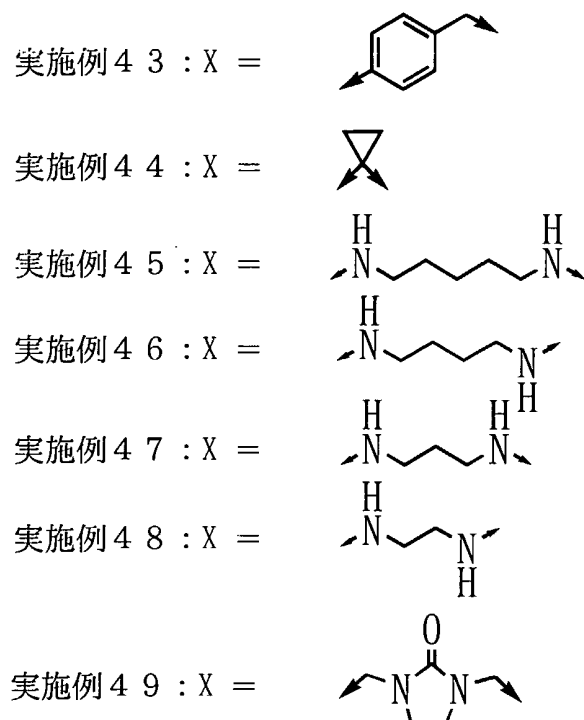
実施例 22、28~42



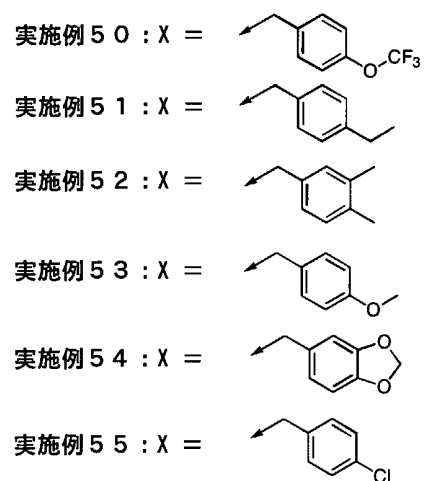
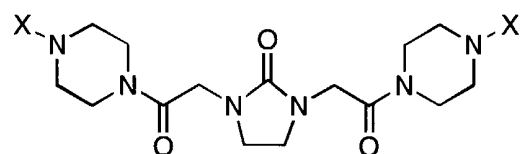


实施例 43 ~ 49

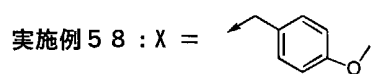
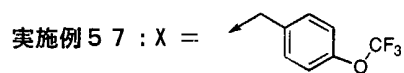
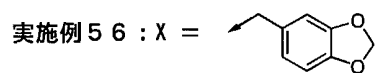
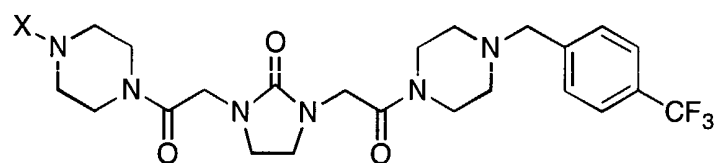




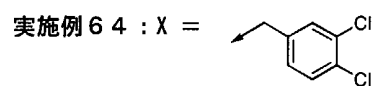
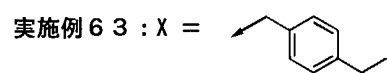
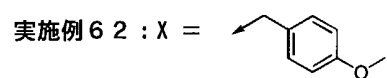
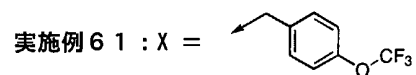
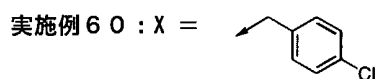
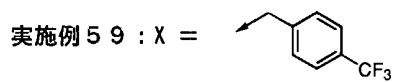
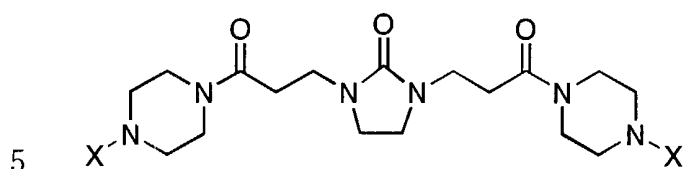
実施例 50 ~ 55



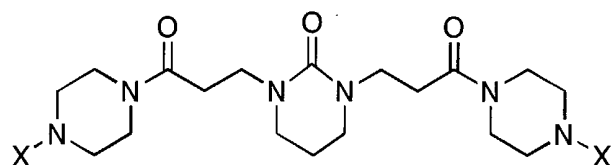
5 実施例 56 ~ 58

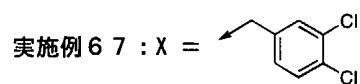
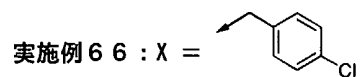
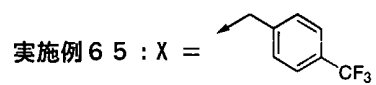


实施例 59 ~ 64

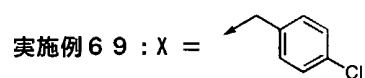
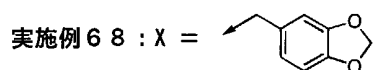
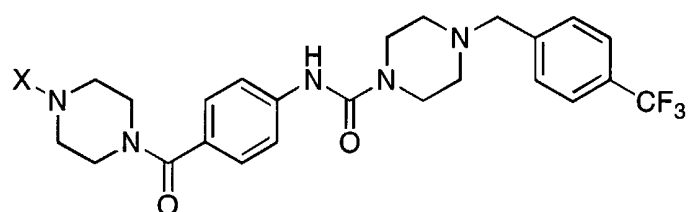


实施例 65 ~ 67



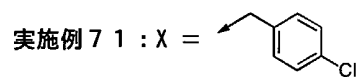
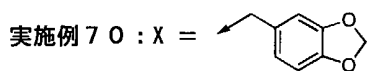
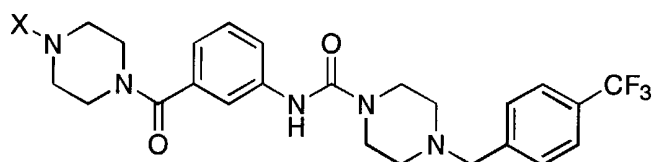


实施例 68、69



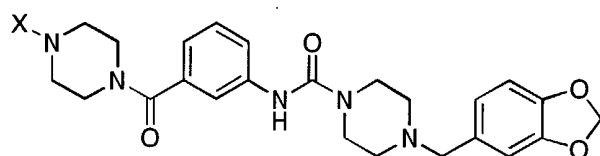
5

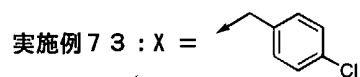
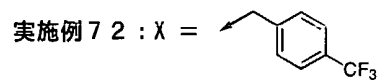
实施例 70、71



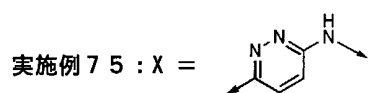
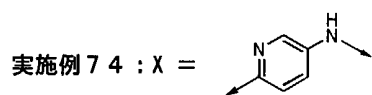
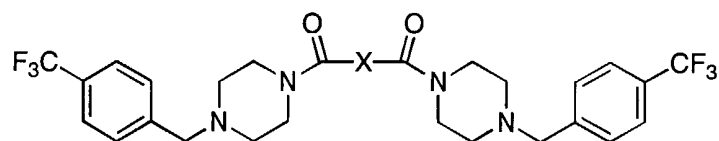
10

实施例 72、73



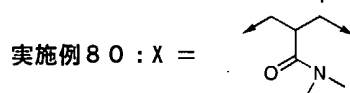
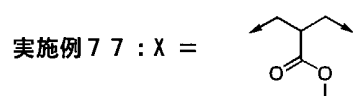
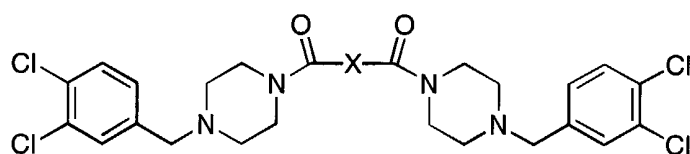


実施例 7 4、7 5



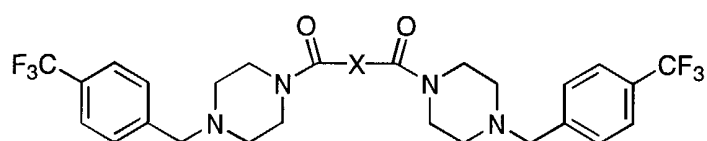
5

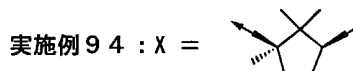
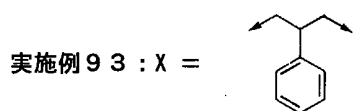
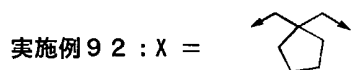
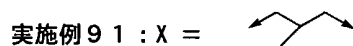
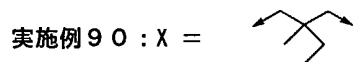
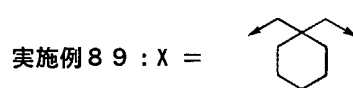
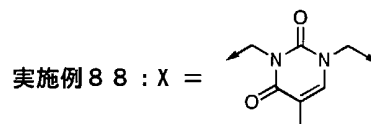
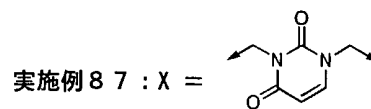
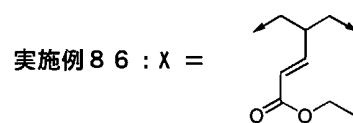
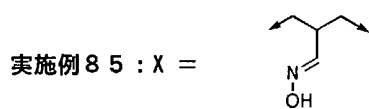
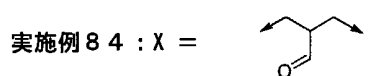
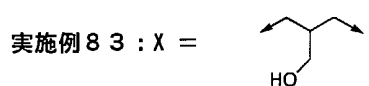
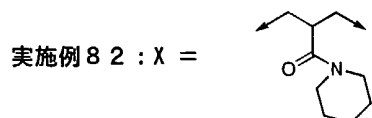
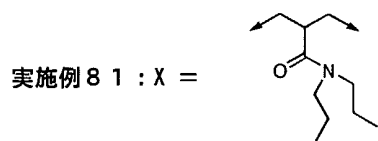
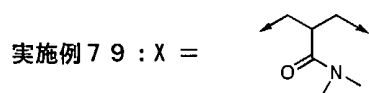
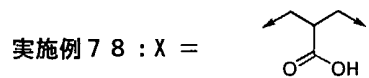
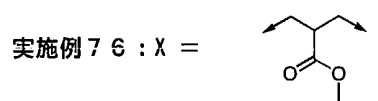
実施例 7 7、8 0



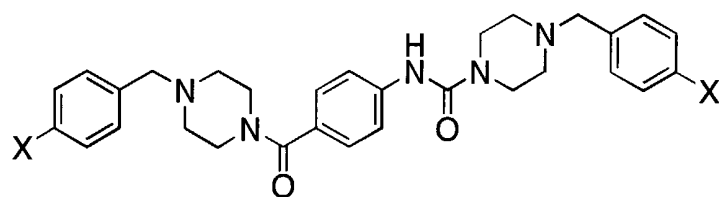
10

実施例 7 6、7 8、7 9、8 1 ~ 9 4





实施例 95 ~ 98



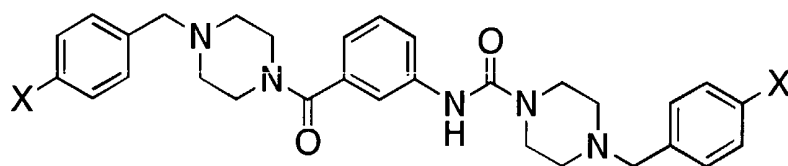
实施例 95 X = I

实施例 96 X = OCF₃ 2HCl

实施例 97 X = Et 2HCl

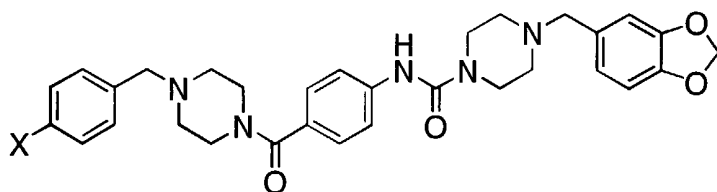
5 实施例 98 X = OMe 2HCl

实施例 100



実施例 100 X = Et 2HCl

実施例 102 ~ 105



5

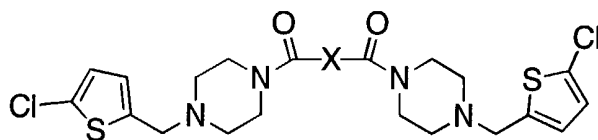
実施例 102 X = Et 2HCl

実施例 103 X = OMe 2HCl

実施例 104 X = OCF₃ 2HCl

実施例 105 X = CH₂OH 2HCl

実施例 99、101

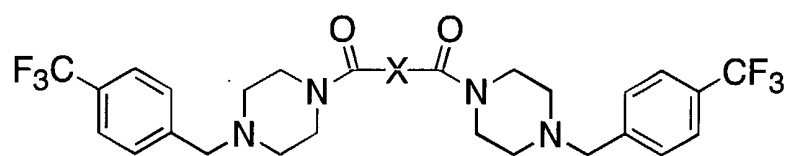


実施例 99 : X =

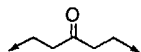
実施例 101 : X =

10

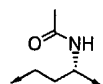
実施例 106 ~ 117、121 ~ 134、136 ~ 142、146 ~ 152



实施例 106 : X =



实施例 107 : X =



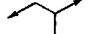
实施例 108 : X =



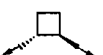
实施例 1109 : X =



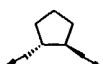
实施例 110 : X =



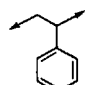
实施例 111 : X =



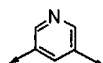
实施例 112 : X =



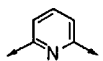
实施例 113 : X =



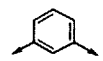
实施例 114 : X =



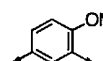
实施例 115 : X =



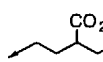
实施例 116 : X =



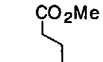
实施例 117 : X =



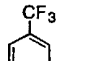
实施例 121 : X =



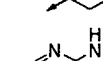
实施例 122 : X =



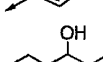
实施例 123 : X =



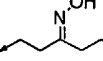
实施例 124 : X =



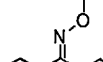
实施例 125 : X =



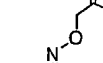
实施例 126 : X =



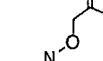
实施例 127 : X =



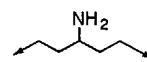
实施例 128 : X =



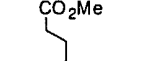
实施例 129 : X =



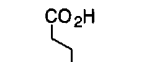
实施例 130 : X =



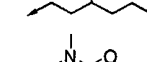
实施例 131 : X =



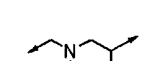
实施例 132 : X =



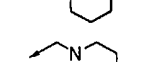
实施例 133 : X =



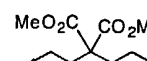
实施例 134 : X =



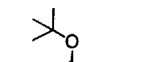
实施例 136 : X =



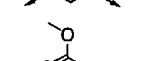
实施例 137 : X =



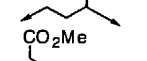
实施例 138 : X =



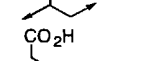
实施例 139 : X =



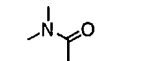
实施例 140 : X =



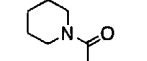
实施例 141 : X =



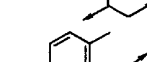
实施例 142 : X =



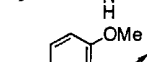
实施例 143 : X =



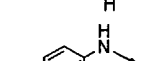
实施例 146 : X =



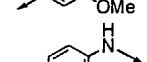
实施例 147 : X =



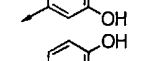
实施例 148 : X =



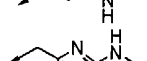
实施例 149 : X =



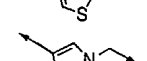
实施例 150 : X =

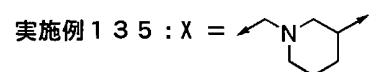
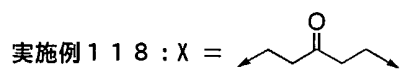
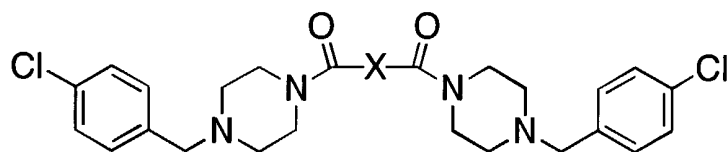
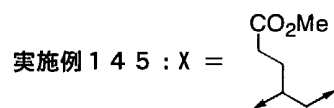
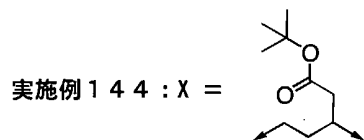
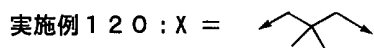
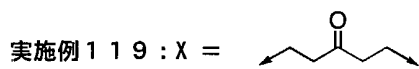
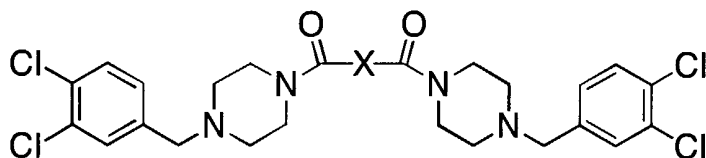
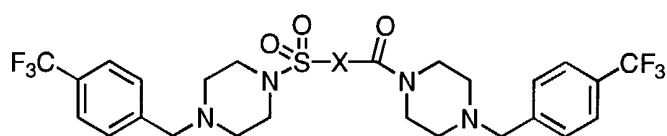


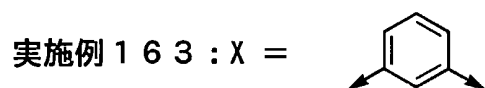
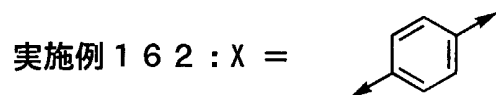
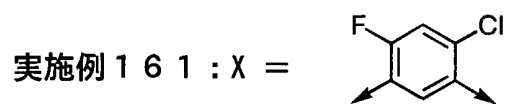
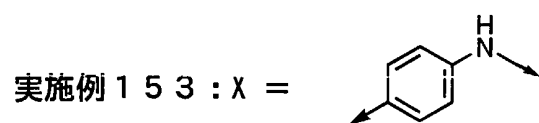
实施例 151 : X =



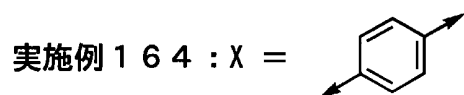
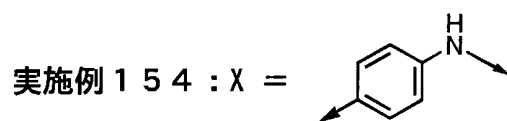
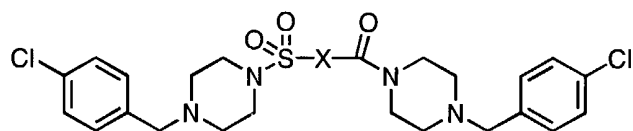
实施例 152 : X =



実施例 118、1355 実施例 119、120、144、145実施例 153、161~163

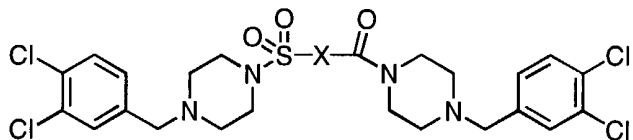


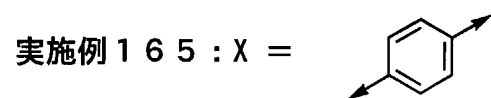
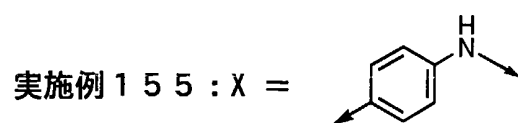
実施例 154、164



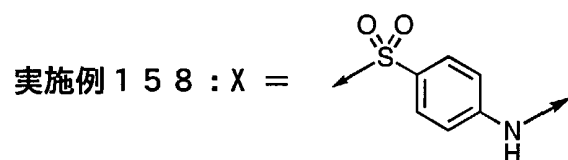
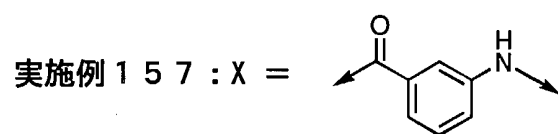
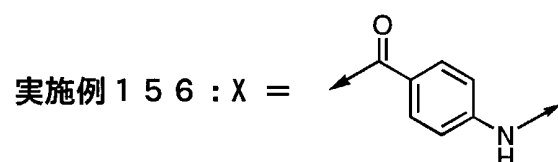
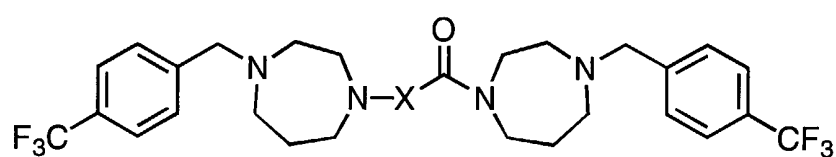
5

実施例 155、165



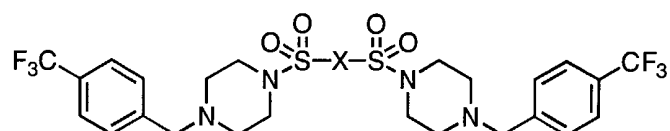


実施例 156 ~ 158

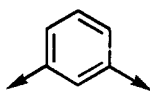


5

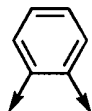
実施例 159、160



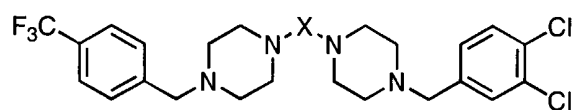
実施例 159 : X =



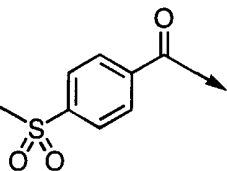
実施例 160 : X =



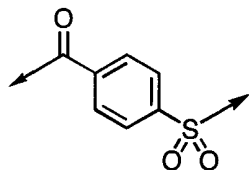
実施例 166、167



実施例 166 : X =

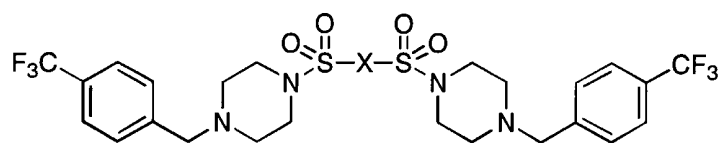


実施例 167 : X =



5

実施例 168 ~ 170



実施例 168 : X =



実施例 169 : X =

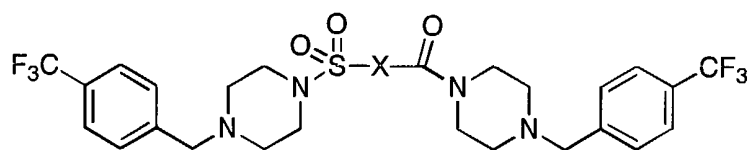


実施例 170 : X =



10

実施例 171



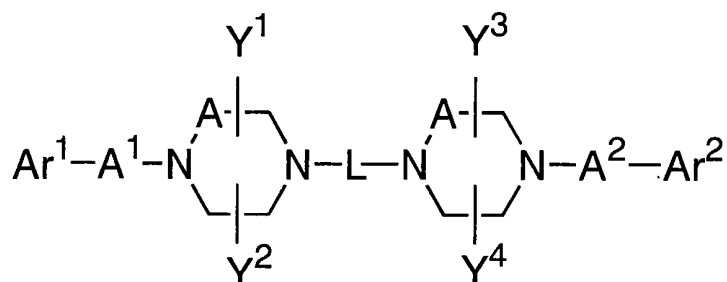
実施例 171 : X =

産業上の利用性

本発明によって、血糖降下剤等の医薬として有用なジピペラジン誘導体を提供
5 することができる。

請 求 の 範 囲

1. 式：



- 5 [式中、 Ar^1 および Ar^2 は、各々、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基または置換されてもよいヘテロシクリル基を表す。

A^1 および A^2 は、各々、置換されてもよいアルキレン基またはカルボニル基を表す。ただし、 A^1 および A^2 は同時にカルボニル基を表すことはない。

A は、メチレン基またはジメチレン基を表す。

- 10 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、各々、水素原子またはアルキル基を表す。

L は、式： $-L^3-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-L^4-$ で表される基を表す。

L^3 および L^4 は、各々、カルボニル基またはスルホニル基を表す。

X^1 および X^3 は、各々、単結合、 NR^1 基または酸素原子を表す。ただし、 L^3 または L^4 がスルホニル基を表すとき、それぞれ、 X^1 または X^3 は、酸素原子を表すこ
15 とはない。

R^1 は水素原子またはアルキル基を表す。

- X^2 は単結合、置換されてもよいアルキレン基、置換されてもよいヘテロアリレン基、置換されてもよいフェニレン基、置換されてもよいシクロアルキリデン基、置換されてもよいシクロアルキレン基、置換されてもよい2価の脂肪族複素環基、置換されてもよいビニレン基、エチニレン基、硫黄原子、酸素原子または式： $-N(R^2)-C(=O)-$ 、 $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^2)-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、もしくは
20 $-N[-C(=O)-R^5]-$ で表される基を表す。

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、各々、水素原子またはアルキル基を表す。

L^1 および L^2 は、各々、単結合、アルキレン基、ビニレン基または置換されてもよいフェニレン基を表す。

ただし、 X^2 が単結合、置換されてもよいビニレン基、エチニレン基、硫黄原子、
 5 酸素原子または式： $-N(R^2)-C(=O)-$ 、 $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^2)-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、もしくは $-N[-C(=O)-R^5]-$ で表される基であるときに L^1 または L^2 が単結合となることはない。また、 L^1 または L^2 がビニレン基である場合、それぞれ X^1 または X^3 は単結合である。]

10 で表されるジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩を含有する糖尿病治療薬。

2. A^1 および A^2 が、ともにメチレン基である請求項1記載の糖尿病治療薬。

3. Ar^1 および Ar^2 が置換フェニル基である請求項1または2記載の糖尿病治療薬。

15 4. Ar^1 および Ar^2 がパラ置換フェニル基である請求項1～3のいずれか記載の糖尿病治療薬。

5. Ar^1 および Ar^2 の置換基が、各々、ハロゲン原子、アルキル基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基である請求項1～4のいずれか記載の糖尿病治療薬。

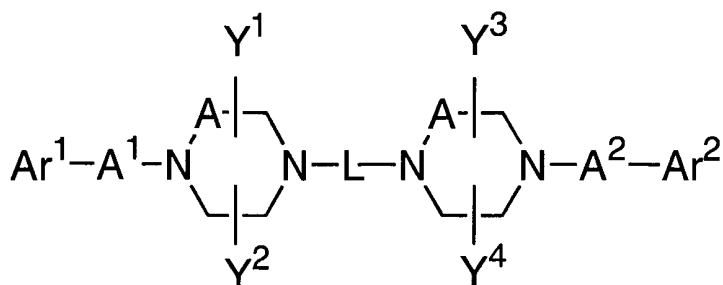
20 6. L において、 X^1 から X^3 につながる最短の原子鎖の原子の総和が1～7である請求項1～5のいずれか記載の糖尿病治療薬。

7. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がアミノ-1, 4-フェニレン基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。

8. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が置換アルキレン基である請求項1～6のい
 25 づれか記載の糖尿病治療薬。

9. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1, 1-ジメチル-1, 2-ジメチレン基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。

10. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1, 2-シクロペンチレン基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。
11. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1, 3-ジメチレン- (2-オキソ-1, 3-イミダゾリジン) 基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。
- 5 12. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1-アルコキシカルボニルエチル-1, 3-トリメチレン基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。
13. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1-アルコキシカルボニルエチル-1, 2-ジメチレン基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。
14. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が3-ジアルキルアミノカルボニル-1, 5-ペンタメチレン基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。
- 10 15. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が2, 2-ジメチル-1, 3-トリメチレン基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。
16. L^3 または L^4 の一方がカルボニル基、他方がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がメチレン基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。
- 15 17. L^3 または L^4 の一方がカルボニル基、他方がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がフェニレン基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。
18. L^3 および L^4 がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がジメチレン基である請求項1～6のいずれか記載の糖尿病治療薬。
- 20 19. L^3 がカルボニル基であり、 L^4 がスルホニル基である請求項7記載の糖尿病治療薬。
20. L^3 および L^4 がスルホニル基である請求項15記載の糖尿病治療薬。
21. 式:



〔式中、 Ar^1 および Ar^2 は、各々、置換フェニル基、置換されてもよいナフチル基または置換されてもよいヘテロシクリル基を表す。

A^1 および A^2 は、各々、置換されてもよいアルキレン基またはカルボニル基を表す。ただし、 A^1 および A^2 は同時にカルボニル基を表すことはない。

A は、メチレン基またはジメチレン基を表す。

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 および Y^4 は、各々、水素原子またはアルキル基を表す。

L は、式： $-L^3-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-L^4-$ で表される基を表す。

L^3 および L^4 は、各々、カルボニル基またはスルホニル基を表す。

10 X^1 および X^3 は、各々、単結合、 NR^1 基または酸素原子を表す。ただし、 L^3 または L^4 がスルホニル基を表すとき、それぞれ、 X^1 または X^3 は、酸素原子を表すことはない。

R^1 は水素原子またはアルキル基を表す。

15 X^2 は単結合、置換されてもよいアルキレン基、置換されてもよいヘテロアリレン基、置換されてもよいフェニレン基、置換されてもよいシクロアルキリデン基、置換されてもよいシクロアルキレン基、置換されてもよい2価の脂肪族複素環基、置換されてもよいビニレン基、エチニレン基、硫黄原子、酸素原子または式： $-N(R^2)-C(=O)-$ 、 $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^2)-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、もしくは
20 $-N[-C(=O)-R^5]-$ で表される基を表す。

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、各々、水素原子またはアルキル基を表す。

L^1 および L^2 は、各々、単結合、アルキレン基、ビニレン基または置換されてもよいフェニレン基を表す。

ただし、(1) L^3 および L^4 がカルボニル基を表し、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がアルキレン基を表す場合、該アルキレン基は、炭素数3～6を有するか、または水酸基以外の置換基で置換されており、(2) X^2 が単結合、置換されてもよいビニレン基、エチニレン基、硫黄原子、酸素原子または式： $-N(R^2)-C(=O)-$ 、 $-N(R^3)-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^2)-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、もしくは $-N[-C(=O)-R^5]-$ で表される基であるときに L^1 または L^2 が単結合となることはなく、または(3) L^1 または L^2 がビニレン基である場合、それぞれ X^1 または X^3 は単結合である。]

10 で表されるジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

2 2. A^1 および A^2 が、ともにメチレン基である請求項2 1記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

2 3. Ar^1 および Ar^2 が置換フェニル基である請求項2 1または2 2記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

15 2 4. Ar^1 および Ar^2 がパラ置換フェニル基である請求項2 1～2 3のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

2 5. Ar^1 および Ar^2 の置換基が、各々、ハロゲン原子、アルキル基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基である請求項2 1～2 4のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

20 2 6. L において、 X^1 から X^3 につながる最短の原子鎖の原子の総和が1～7である請求項2 1～2 5のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

2 7. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がアミノ-1, 4-フェニレン基である請求項2 1～2 6のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

25 2 8. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が置換アルキレン基である請求項2 1～2 6のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

2 9. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が1, 1-ジメチル-1, 2-ジメチレン基

である請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

3 0. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が 1, 2-シクロペンチレン基である請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

5 3 1. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が 1, 3-ジメチレン- (2-オキソ-1, 3-イミダゾリジン) 基である請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

3 2. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が 1-アルコキシカルボニルエチル-1, 3-トリメチレン基である請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

3 3. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が 1-アルコキシカルボニルエチル-1, 2-ジメチレン基である請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

15 3 4. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が 3-ジアルキルアミノカルボニル-1, 5-ペンタメチレン基である請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

3 5. $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ が 2, 2-ジメチル-1, 3-トリメチレン基である請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

20 3 6. L^3 または L^4 の一方がカルボニル基、他方がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がメチレン基である請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

3 7. L^3 または L^4 の一方がカルボニル基、他方がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がフェニレン基である請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか記載のジ
25 ピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

3 8. L^3 および L^4 がスルホニル基であり、 $-X^1-L^1-X^2-L^2-X^3-$ がジメチレン基である請求項 2 1 ~ 2 6 のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその

薬学上許容される塩。

39. L^3 がカルボニル基であり、 L^4 がスルホニル基である請求項27記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩。

40. L^3 および L^4 がスルホニル基である請求項35記載のジピペラジン誘導体
5 またはその薬学上許容される塩。

41. 請求項1～20のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩の、糖尿病治療剤の製造における使用。

42. 請求項1～20のいずれか記載のジピペラジン誘導体またはその薬学上許容される塩の治療上有効な量を投与することからなる、患者における糖尿病を治療する

10 方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D211/60, 211/62, 213/81, 213/82, 215/12, 233/32, 239/10, 243/08, 277/56, 295/18, 295/20, 317/58, 319/18, 333/20, 333/28, 405/12, 405/14, A61K31/495, 31/496, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D211/60, 211/62, 213/81, 213/82, 215/12, 233/32, 239/10, 243/08, 277/56, 295/18, 295/20, 317/58, 319/18, 333/20, 333/28, 405/12, 405/14, A61K31/495, 31/496

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX PA	AU, 9956254, A1 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH), 27 March, 2000 (27.03.00), Beispiel, 6.A19, A20. & WO, 00/14097, A2	21, 26 1-20, 22-24, 27-41
X A	WO, 98/04537, A1 (ARRIS PHARMACEUTICAL CORPORATION), 05 February, 1998 (05.02.98), Compound Nos. 68, 69, 78, 79 & AU, 9739670, A1 & EP, 934293, A1 & CN, 1226892, A & FI, 9900171, A & NO, 9900433, A & LV, 12291, B & LT, 4587, B	21, 26 1-20, 22-24, 27-41
X A	WO, 96/09297, A1 (ARRIS PHARMACEUTICAL CORPORATION), 28 March, 1996 (28.03.96), Compound Nos. 5, 7 & JP, 10-506390, A & CA, 2200561, AA & AU, 9537180, A1 & EP, 782571, A1 & CN, 1160398, A & HU, 77770, A2 & ZA, 9508028, A & FI, 9701171, A & NO, 9701305, A & LT, 4234, B	21, 26 1-20, 22-24, 27-41

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 29 January, 2001 (29.01.01)	Date of mailing of the international search report 13 February, 2001 (13.02.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08065

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	& LV, 11865, B OSCAR MURILLO et al., "Synthetic Models for Transmembrane Channels: Structural Variations That Alter Cation Flux", J. Am. Chem. Soc., Vol.117(1995), pp.7665-7679, Compound No.3	21 1-20, 22-41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08065

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 42
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claim 42 falls under the category of an invention relating to methods for treatment of humans by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D211/60, 211/62, 213/81, 213/82, 215/12, 233/32, 239/10, 243/08, 277/56, 295/18, 295/20, 317/58, 319/18, 333/20, 333/28, 405/12, 405/14, A61K31/495, 31/496, A61P3/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D211/60, 211/62, 213/81, 213/82, 215/12, 233/32, 239/10, 243/08, 277/56, 295/18, 295/20, 317/58, 319/18, 333/20, 333/28, 405/12, 405/14, A61K31/495, 31/496		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X P A	AU, 9956254, A1 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 27. 3月. 2000 (27. 03. 00)、Beispielの6. A19及びA20を参照。 &WO, 00/14097, A2	21, 26 1-20, 22-24, 27-41
X A	WO, 98/04537, A1 (ARRIS PHARMACEUTICAL CORPORATION) 5. 2月. 1998 (05. 02. 98)、Compound 68, 69, 78及び79を参照。 &AU, 9739670, A1 &EP, 934293, A1 &CN, 1226892, A &FI, 9900171, A &NO, 9900433, A &LV, 12291, B <, 4587, B	21, 26 1-20, 22-24, 27-41
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 29. 01. 01	国際調査報告の発送日 13.02.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希  4 P 9282 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 96/09297, A1 (ARRIS PHARMACEUTICAL CORPORATION) 28. 3月. 1996 (28. 03. 96)、Compound 5及び7を参照。 &JP, 10-506390, A&CA, 2200561, AA&AU, 9537180, A1&EP, 782571, A1 &CN, 1160398, A&HU, 77770, A2&ZA, 9508028, A&FI, 9701171, A &NO, 9701305, A<, 4234, B&LV, 11865, B	21, 26 1-20, 22-24, 27-41
X A	OSCAR MURILLO, et al., "Synthetic Models for Transmembrane Channels: Structural Variations That Alter Cation Flux", J. Am. Chem. Soc., Vol. 117 (1995) p. 7665-7679、化合物no. 3を参照。	21 1-20, 22-41

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 42 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲42に記載された発明は、人の治療による処置方法の発明に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。